

Artigo

Incidência do Câncer no Brasil e o Potencial Uso dos Derivados de Isatinas na Cancerologia Experimental

Rosas, M. S. L.; Silva, B. N. M.; Pinto, R. G. M. P.; Silva, B. V.; Silva, R. A.; Guerra, L. R.; Soares G. C. M. T.; Castro, H. C; Lione, V. O. F.*

Rev. Virtual Quim., 2013, 5 (2), 243-265. Data de publicação na Web: 30 de abril de 2013

<http://www.uff.br/rvq>

Incidence of Cancer in Brazil and the Potential Use of Isatin Derivatives in Experimental Oncology

Abstract: Nearly all cases of cancer are caused by mutations of genes that control cell growth and cellular mitosis, and constitute a single disease, but a set of different types, with multiple causes and natural history. Neoplastic diseases gradually develop from any tissue of any organ inside, when normal cells lose their functional capacity, dividing uncontrollably, to produce a mass of cancerous tissue. Cancer has been considered a major public health problem. According to the National Institute of Cancer it was estimated for the year 2013, 518,510 new cases in Brazil. The cancers that are well diagnosed are skin cancer (134,000 new cases), prostate (60,000), female breast (53,000), colorectal (30,000), lung (27,000) stomach (20,000) and cervical (18,000). This paper aims, to review the incidence of cancer in Brazil, emphasizing the importance of preventive exams for early diagnosis and also the need for discovery of new drugs containing the indole nucleus to treat this disease.

Keywords: Cancer; malignant neoplasm; epidemiologic studies; isatin.

Resumo

O câncer é causado, em quase todos os casos, por mutações de genes celulares que controlam o crescimento e a mitose celular, constituindo-se em uma única doença, porém de um conjunto de diferentes tipos, com multiplicidade de causas e de história natural. As doenças neoplásicas desenvolvem-se progressivamente, a partir de qualquer tecido no interior de qualquer órgão, quando células normais perdem a sua capacidade funcional, dividindo-se descontroladamente, até produzir uma massa de tecido cancerosa. O câncer é considerado um grande problema de saúde pública, e segundo o Instituto Nacional do Câncer estima-se para o ano de 2013, 518.510 novos casos no Brasil. Os tipos de câncer mais diagnosticados são pele (134 mil novos casos), próstata (60 mil), mama feminina (53 mil), cólon e reto (30 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo de útero (18 mil). Este trabalho tem como objetivo, através de uma revisão da literatura, analisar a incidência do câncer no Brasil, enfatizando a importância de exames preventivos para um diagnóstico precoce e a necessidade da descoberta de novos fármacos com o núcleo indólico para o tratamento desta doença.

Palavras-chave: Câncer; neoplasia maligna; estudos epidemiológicos; isatina.

*Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Departamento de Medicamentos, Laboratório de Bioensaios Farmacêuticos, Av. Carlos Chagas Filho, 373, CCS, Bloco L subsolo, sala 22, Cidade Universitária, CEP 21941-902, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ vivianelione@pharma.ufrj.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20130025](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130025)

Incidência do Câncer no Brasil e o Potencial Uso dos Derivados de Isatinas na Cancerologia Experimental

Monica S. L. Rosas,^a Bianca N. M. Silva,^b Rômulo Gabriel M. P. Pinto,^b Bárbara V. Silva,^b Aldo R. Da Silva,^c Lilia R. Guerra,^c Georgina Cristina M. T. Soares,^a Helena Carla Castro,^c Viviane O. F. Lione^{a,*}

^aUniversidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Departamento de Medicamentos, Laboratório de Bioensaios Farmacêuticos, Av. Carlos Chagas Filho, 373, CCS, Bloco L subsolo, sala 22, Cidade Universitária, CEP 21941-902, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

^bUniversidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Cidade Universitária, CT, Bl. A, CEP 21941-909, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

^cUniversidade Federal Fluminense, Pós-Graduação em Ciências e Biotecnologia, Niterói, Campus do Valonguinho, CEP 24210-130, Niterói-RJ, Brasil.

* vivianelione@pharma.ufrj.br

Recebido em 17 de dezembro de 2012. Aceito para publicação em 19 de abril de 2013

1. Introdução
2. A incidência de câncer no Brasil
3. Cancerologia experimental
4. Moléculas de baixo peso molecular com potencial terapêutico para o tratamento do câncer
5. Considerações finais

1. Introdução

A população brasileira vem experimentando mutações significativas no seu perfil demográfico. A queda da taxa de fecundidade e o aumento da expectativa de vida, decorrente da melhora de condições sanitárias, fizeram com que houvesse um progressivo aumento na população de idosos. Esta mudança trouxe aumento na incidência de doenças crônico-degenerativas, dentre elas o câncer nas suas diferentes manifestações.¹

Segundo Guyton e Hall,² o câncer é causado, em quase todos os casos, por mutações de genes celulares que controlam o crescimento e a mitose celular. Esses genes mutantes são chamados de oncogenes. Em geral, dois ou mais oncogenes devem estar presentes em uma célula antes que ela fique cancerosa.

Oliveira e colaboradores,³ reforçam que o câncer é um processo patológico que começa quando uma célula é transformada por mutação genética do ácido desoxirribonucleico (ADN) celular. Esta célula normal forma um clone e prolifera-se de

maneira anormal, adquirindo características invasivas, podendo infiltrar tecidos em circunvizinhos e ganhar acesso aos vasos linfáticos e sanguíneos, que as levam até

outros lugares do corpo.⁴ Este fenômeno se chama metástase (disseminação para outras áreas do corpo) (Figura 1).

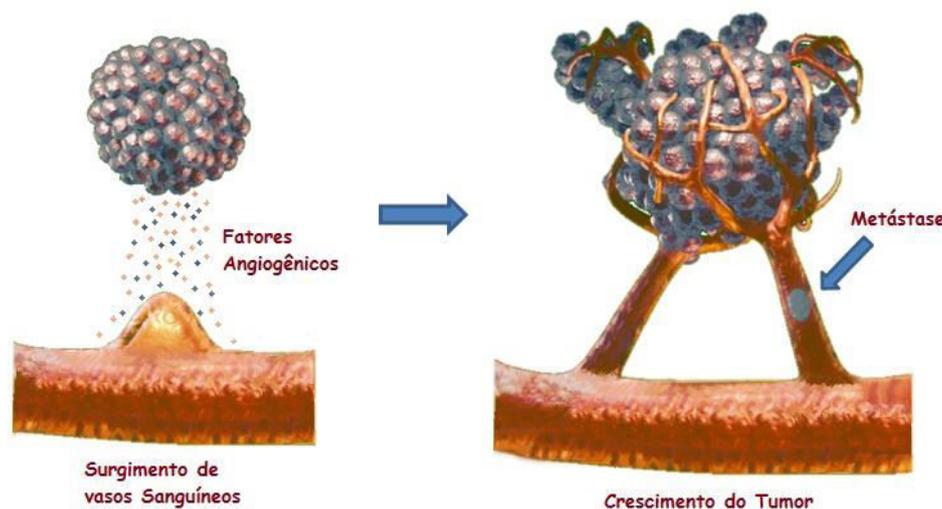


Figura 1. Esquema que mostra a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), responsáveis pela nutrição do tumor e pela consequente metástase. Adaptado de Dominique, 2003⁴

O crescimento celular se dá em resposta às necessidades específicas do corpo, sendo um processo que segue normas rígidas, que envolve o aumento da massa celular, a duplicação do ADN e a divisão física da célula mãe em duas células filhas idênticas, pelo processo de mitose. Estes eventos se processam através de fases conhecidas como, G1-S-G2-M, que compõem o ciclo celular.⁵

Quando o câncer se inicia em tecidos epiteliais, como pele e mucosa, ele é chamado de carcinoma. No entanto, se começa em tecidos conjuntivos, como o tecido de sustentação da mama, é chamado de sarcoma. Estas células tendem a ser muito agressivas e incontrolláveis, ocorrendo então a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas (crescimento celular que não respeita a demanda fisiológica de crescimento).¹

Receber o diagnóstico de câncer é sempre um choque. A notícia soa como uma

inapelável sentença de mutilação e morte. O câncer é uma doença cheia de mistérios, preconceitos e está diretamente associado a dor e sofrimento. Porém, é importante ressaltar que os avanços da medicina diminuíram o estigma sobre muitos tipos de câncer.

O tratamento para o câncer pode ser realizado através de hormonioterapia, radioterapia, quimioterapia e procedimento cirúrgico. O tipo de tratamento irá depender do estadiamento da doença. Além disso, esses tratamentos podem ser usados de forma combinada. A quimioterapia é a forma de tratamento mais temida pelo paciente, devido aos efeitos colaterais, desequilíbrio físico e psicológico demonstrado através da repulsa, revolta, descontentamento e sofrimento.³

No Brasil, a organização do sistema de saúde é dividida entre o Sistema Único de Saúde (SUS), financiado pelo Ministério da Saúde (MS), e o sistema privado.

Aproximadamente 75 % da população é tratada pelo SUS.⁶ O tratamento de câncer pelo SUS é organizado em 276 centros regionais de referência, responsáveis pelo diagnóstico, estadiamento e tratamento. De acordo com o relatório de 2009 do Banco Mundial, 9,0 % do produto interno bruto (PIB) do Brasil é gasto em saúde, e 45,7 % deste montante é destinado à saúde pública. Em 2009, o país gastou aproximadamente US\$ 734 por pessoa, que é um valor substancialmente inferior aos gastos de países, como os EUA (US\$ 7410) e Reino Unido (US\$ 3285).⁶

O Brasil tem uma economia em constante crescimento e, como consequência, a diminuição da carga de doenças infecciosas. No entanto, surge a necessidade de ampliar os cuidados para doenças não transmissíveis, comuns em países onde a expectativa de vida é muito alta, como o câncer.

Através de uma revisão bibliográfica, este artigo teve como objetivo discutir e analisar a incidência do câncer no Brasil, seu tratamento e a importância de sua prevenção. Além disso, buscou destacar as isatinas e seus derivados como moléculas promissoras no combate a esta doença.

2. A incidência de câncer no Brasil

Há cerca de quarenta anos, o câncer era considerado uma doença de países desenvolvidos, no entanto, nos últimos anos observou-se um aumento na incidência e mortalidade nos países em desenvolvimento, inclusive no Brasil.¹ Logo, é considerado um problema de saúde pública, tanto pela extensão e custo social da doença, como pelo custo financeiro necessário ao seu adequado diagnóstico e tratamento.

Os registros de câncer (Registros Hospitalares de Câncer - RHC e o Registro de Câncer de Base Populacional - RCBP) são os

responsáveis pelo fornecimento de informações sobre a qualidade da assistência em hospitais, e pelo monitoramento do perfil da incidência do câncer por área geográfica, respectivamente. Desta forma, torna-se imperativo que estes registros apresentem dados atualizados e padronizados sobre a doença em todos os estados brasileiros.⁷

A incidência de câncer no Brasil aumentou consideravelmente, e diversos tipos de câncer estão associados ao status social. Os cânceres de mama, próstata, colón e reto, atingem, principalmente, pessoas de alto status socioeconômico; por outro lado, os de colo de útero, pênis, estômago e cavidade oral estão associados à pobreza.¹ Esta divisão é provavelmente fruto de agentes químicos, físicos e biológicos, bem como da exposição a fatores relacionados às disparidades sociais, incluindo condições de trabalho e nutrição.⁸

As estatísticas mostram que no Brasil, os tumores mais frequentes para o sexo masculino são próstata, pulmão, estômago, cólon e reto e esôfago. Em mulheres, predominam o câncer de pele, mama, seguido pelos cânceres de colo uterino, cólon e reto, pulmão e estômago (Tabela 1).¹

A Tabela 1 mostra a incidência de novos casos de câncer no Brasil segundo localização primária e sexo, por Estados e Capitais, com os respectivos valores de taxa bruta, ou seja, com a estimativa para o risco de ocorrência de cada tipo de câncer no país. A distribuição variável entre Estados e Capitais para o sexo masculino, onde o risco de ocorrência de câncer de próstata é elevado tanto nos Estados quanto nas Capitais (62,54 e 75,26 casos, respectivamente), seguido do câncer de esôfago que possui taxa bruta maior nos Estados (8,10 casos), enquanto que o câncer de cólon e reto apresenta taxa bruta superior nas Capitais (23,24 casos). Por outro lado, para o sexo feminino, destacamos que todos os tipos de câncer possuem taxa bruta mais alta nas Capitais em comparação aos Estados, exceto para o câncer de Esôfago.¹

Tabela 1. Estimativas para o ano de 2013 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária¹

Localização primária Neoplasia maligna	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	60.180	62,54	15.660	75,26	-	-	-	-
Mama feminina	-	-	-	-	52.680	52,50	18.160	78,02
Colo do útero	-	-	-	-	17.540	17,49	5.050	21,72
Cólon e Reto	14.180	14,75	4.860	23,24	15.960	15,94	5.850	25,27
Estômago	12.670	13,20	3.200	15,34	7.420	7,42	2.170	9,47
Laringe	6.110	6,31	1.540	7,56	-	-	-	-
Esôfago	7.770	8,10	1.500	7,26	2.650	2,67	520	2,27
Ovário	-	-	-	-	6.190	6,17	2.220	9,53
Corpo do útero	-	-	-	-	4.520	4,53	1.700	7,39
Pele Melanoma	3.170	3,29	810	4,05	3.060	3,09	790	3,46
Total	104.080	108,19	27.570	132,65	110.020	109,81	36.460	157,13

Fonte: Adaptada do Instituto Nacional de Câncer.¹

Desse modo, temos uma distribuição heterogênea dos novos casos de câncer segundo o tipo de tumor para o sexo masculino e feminino entre Estados e Capitais, evidenciada pela representação espacial das diferentes taxas brutas de incidência.¹

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA),¹ as estimativas referentes ao ano de 2013 preveem um número aproximado de 518.510 novos casos de câncer. A seguir, temos algumas perspectivas mais detalhadas para os tipos de câncer mais comuns no país.

2.1. Câncer de mama

Segundo o INCA,¹ o câncer de mama é o segundo mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. Corresponde a 22 % dos novos casos de câncer no sexo feminino, acometendo todas as faixas etárias, raças, ambientes e países. Em 2008, foram computados 49.500 casos novos, representando 51 casos para cada 100 mil mulheres.⁹

Os fatores considerados de risco incluem

hábitos de vida (fumo, alimentação, sedentarismo), menarca (primeira menstruação) precoce, menopausa tardia, nuliparidade (mulheres que nunca tiveram filhos), idade avançada para a primeira gestação, obesidade, ciclos menstruais irregulares, parentes de primeiro grau com histórico de câncer e anormalidades histológicas anteriores na mama.⁹

O diagnóstico precoce do câncer é o procedimento mais empregado na tentativa de diminuir a utilização de tratamentos mais agressivos e, assim, aumentar as possibilidades de cura.

Em 2004 o MS estabeleceu que a mamografia deveria ser realizada anualmente em mulheres com idade entre 50-69 anos, e a partir dos 35 anos, se houver histórico de câncer de mama na família. Esta lei foi promulgada somente em 2008 visando garantir o acesso ao exame de mamografia. No entanto, uma recente auditoria do sistema público de saúde mostrou que existem 1514 mamógrafos no país, mas a distribuição do equipamento é muito irregular, variando de duas máquinas no estado de Roraima para 335 no estado de São Paulo.^{6,10}

O estado brasileiro com a maior incidência de câncer de mama é São Paulo, seguido de Rio de Janeiro, Minas Gerais e Rio Grande do

Sul (Figura 2). Alguns estados da região nordeste e sul apresentam estimativas anuais entre 1320 e 2110 novos casos da doença.¹

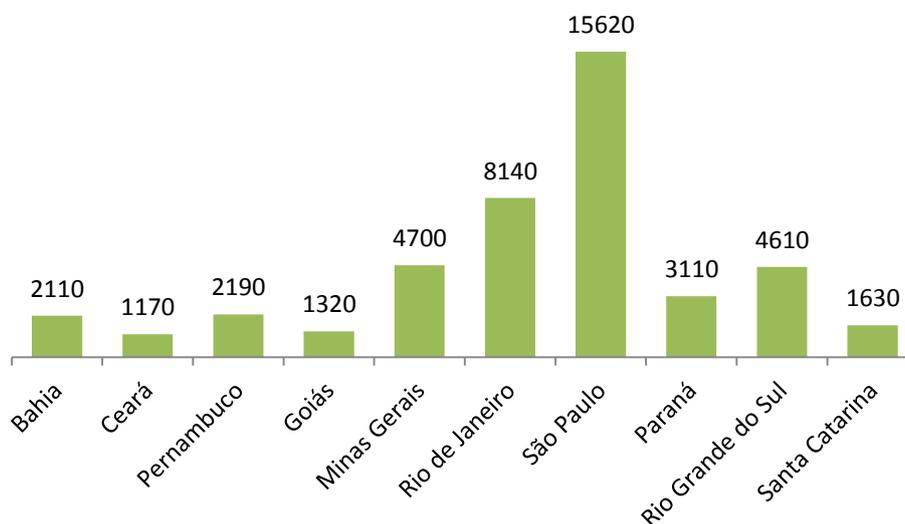


Figura 2. Gráfico que mostra as estimativas para o ano de 2013 do número de novos casos de câncer de mama para alguns estados do Brasil

2.2. Câncer de colo de útero

No Brasil, o câncer de colo de útero é o segundo mais comum entre as mulheres, perdendo apenas para o de mama. Para o ano de 2013 é estimado 17.540 novos casos da doença.¹

Segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia,¹¹ o câncer de colo de útero tem seu pico de incidência entre 30 e 60 anos de idade, sendo pouco frequente abaixo dessa faixa etária. Os fatores de riscos são determinados e reconhecidamente ligados à atividade sexual, como o início precoce, multiplicidade de parceiros sexuais e multiparidade. Também são reconhecidos como fatores importantes o tabagismo, o uso de anticoncepcionais e a alimentação pobre em micronutrientes, principalmente em vitamina C, beta caroteno e ácido fólico.¹¹

As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) também são fatores de risco para o

desenvolvimento do câncer de colo uterino. Entre as DSTs, a infecção pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) é considerada o principal agente causador do câncer de colo de útero. O DNA do HPV foi identificado em 99 % dos casos deste tipo de câncer. Atualmente, existem mais de 200 tipos e sorotipos do HPV e muitos deles mostraram predileção pela mucosa genital, dentre estes, podem ser identificados os altamente oncogênicos, chamados de alto risco, tais como os HPVs 16, 18, 31, 33 e 45.¹²

A prevenção primária do câncer do colo do útero está fundamentada na mudança do comportamento sexual e do estilo de vida. Assim, cabe aos serviços de saúde o desenvolvimento de programas que enfatizem a incorporação de novas práticas tanto para as mulheres como para seus parceiros.¹²

As vacinas profiláticas contra o HPV é uma importante ferramenta na prevenção deste tipo de câncer. O Gardasil® (Merck) foi a primeira vacina quadrivalente aprovada pelo

Food and Drug Administration (FDA), em janeiro de 2006, para prevenir o câncer de colo uterino e lesões genitais externas causadas pelo HPV-6, HPV-11, HPV-16 e HPV-18. A vacina bivalente Cervarix® (GlaxoSmithKline) foi aprovada pelo FDA em outubro de 2009 para prevenção do HPV-16 e HPV-18. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a comercialização das vacinas, mas ainda não aderiu à imunização em larga escala.^{13,14}

O exame citológico, conhecido como Papanicolau, é capaz de detectar o câncer de colo de útero em sua fase inicial, sendo possível sua cura com medidas relativamente simples.¹⁵ O Papanicolau consiste na coleta do material da ectocervice e da endocervice, através de exame especular, com uma

espátula de Ayres ou escovinha. O esfregaço é fixado em uma lâmina e examinado microscopicamente, possibilitando a visualização da morfologia das células. Esta análise morfológica pode detectar as células com alterações epiteliais, associadas a processos pré-neoplásicos ou malignos, assim como atípicas, presença do HPV e neoplasias intra-epiteliais variando de leve (Neoplasia Intra-epitelial Cervical - NIC I) a moderada (NIC II) ou grave (NIC III).¹⁶

O estado brasileiro de maior incidência de câncer de colo uterino é São Paulo, seguido de Rio de Janeiro, Minas Gerais e Bahia (Figura 3). Alguns estados da região nordeste, sul e centro-oeste apresentam estimativas entre 750 e 970 novos casos da doença.¹

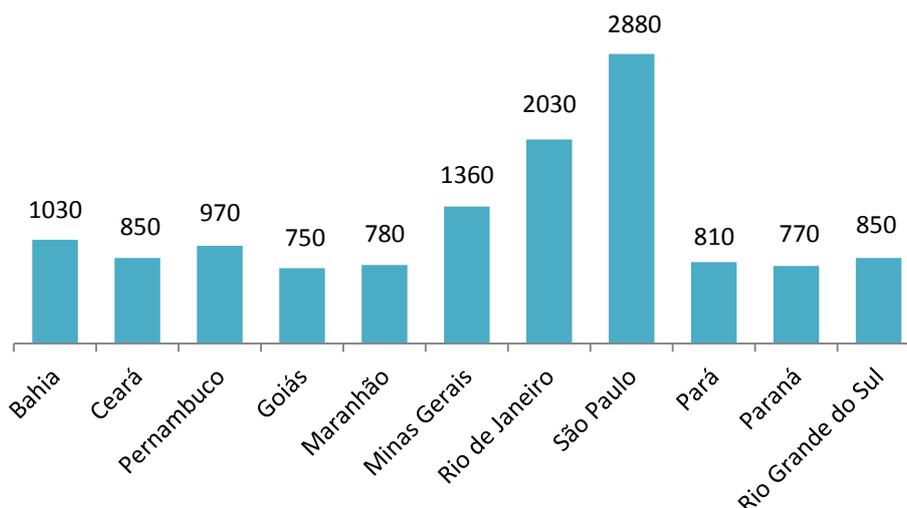


Figura 3. Gráfico que mostra as estimativas para o ano de 2013 do número de novos casos de câncer de colo do útero para alguns estados do Brasil

2.3. Câncer de ovário

O câncer de ovário (Figura 4) tem a maior taxa de mortalidade entre os cânceres ginecológicos.¹ Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e nos tratamentos quimioterápicos, não são observadas alterações na sobrevida do paciente. Este fato ocorre devido ao diagnóstico tardio da doença em aproximadamente 75 % dos

casos, causado pela ausência de sintomas nos estágios iniciais. Segundo Gonçalves¹⁷, estágios avançados (estágios III e IV) apresentam sobrevida em 5 anos de 37 e 25 %; em contrapartida, estágios iniciais da doença (estágios I e II) elevam esses índices para 93 e 70 %, respectivamente.¹⁸

A causa deste câncer é desconhecida, parecendo ser afetada por vários fatores. Quanto mais cedo e mais filhos têm uma

mulher, por exemplo, menor o risco de câncer de ovário. Defeitos em certos genes (BRCA1 e BRCA2), além de história pessoal ou

familiar de câncer de mama, também estão associados a um maior risco.¹⁹

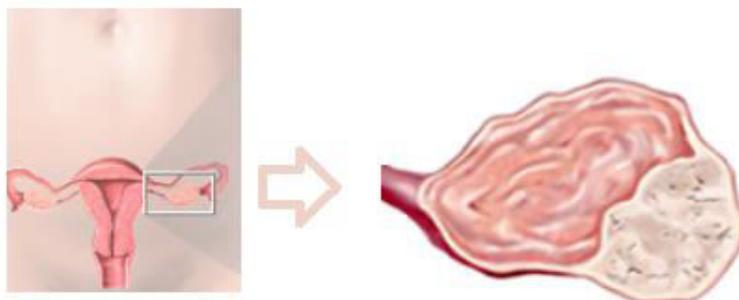


Figura 4. Ilustração de um câncer de ovário. Os ovários estão localizados na parte inferior do abdômen em ambos os lados do útero. Adaptado do National Center for Biotechnology Information (NCBI)²⁰

O câncer de ovário ocorre mais comumente em mulheres peri e pós-menopausadas. Em 80 a 90% dos casos, a doença é identificada após os 40 anos de idade, com pico de incidência aos 60 anos.²¹ No Brasil, a incidência do câncer de ovário é

bem menor quando comparada aos outros tipos de tumores (Figura 5) em alguns estados do nordeste e sul. Na região sudeste os números são bastante altos, especialmente em São Paulo.¹

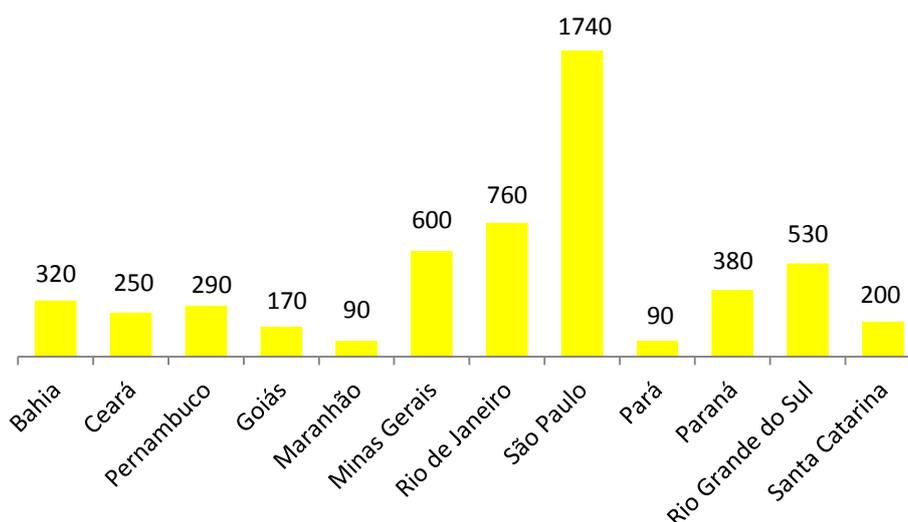


Figura 5. Gráfico que mostra as estimativas para o ano de 2013 de número de novos casos de câncer de ovário para alguns estados do Brasil

2.4. Câncer de próstata

O câncer de próstata (Figura 6) é, atualmente, a segunda causa de morte em homens no Brasil. Devido ao medo e a vergonha na realização do exame de toque retal, a maioria dos homens obtêm o diagnóstico tardio da doença.²²

Segundo a Sociedade Brasileira de urologia (2006):²³

No câncer prostático, classicamente, três fatores são de fundamental importância no prognóstico da doença: o estadiamento, o grau histológico e o antígeno prostático específico (PSA). Há fatores adicionais que sabidamente podem influenciar a evolução da mesma. Diversas outras variáveis clínicas, patológicas e biomoleculares estão em estudo e podem se tornar, de forma isolada ou conjunta, adjuvantes na construção de modelos prognósticos.

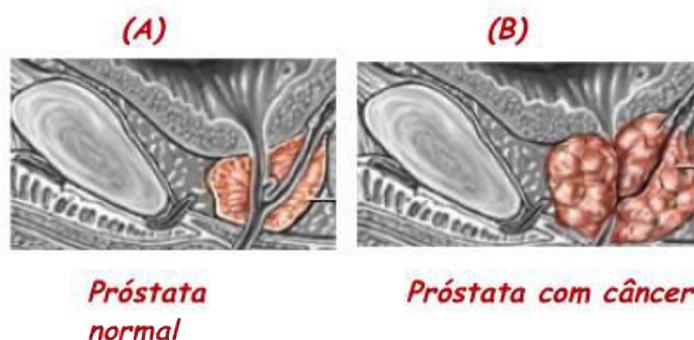


Figura 6. Em (A) está ilustrada uma próstata normal, em (B) uma próstata com câncer. Adaptado do National Center for Biotechnology Information (NCBI)²⁴

O tratamento do câncer de próstata evoluiu muito nos últimos anos; no entanto, não se tem resultados satisfatórios, principalmente quando o diagnóstico é realizado em estágios avançados, impossibilitando uma cura completa. Taxas elevadas de Antígeno Prostático Específico (PSA) podem indicar a presença do câncer de próstata, logo a sua dosagem é uma das

estratégias utilizadas na detecção precoce deste tipo de câncer.²⁵

O estado de São Paulo apresenta a maior incidência de câncer de próstata, seguido do Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Paraná (Figura 7), cujos casos de câncer variam de 15.690 a 3.540. Em outros estados, as estimativas estão abaixo de 3000 casos da doença.¹

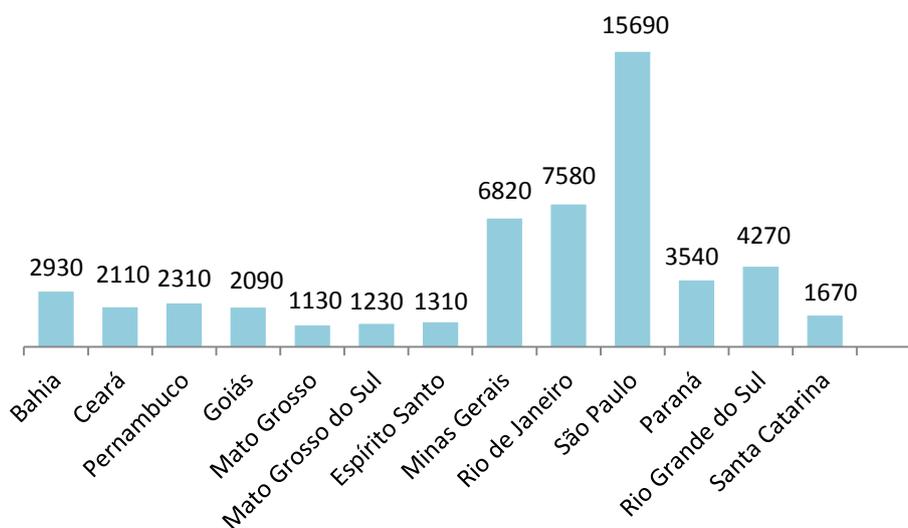


Figura 7. Gráfico que mostra as estimativas para o ano de 2013 de número de novos casos de câncer de próstata para alguns estados do Brasil

2.5. Câncer de estômago

O câncer do estômago, também conhecido como carcinoma gástrico é uma neoplasia maligna considerada a quarta mais comum no mundo e a segunda em termos de mortalidade. Em geral, se apresenta de três formas distintas, adenocarcinoma (responsável por 95 % dos tumores), linfoma, diagnosticado em cerca de 3 % dos casos, e leiomiossarcoma, iniciado em tecidos que dão origem aos músculos e aos ossos.¹

O principal fator de risco para o desenvolvimento deste tipo de câncer é a colonização pela bactéria *H. pylori*. Estima-se que 63 % dos casos de câncer gástricos sejam causados por infecção prévia desta bactéria. A prevalência mundial de infecções ocasionadas por este micro-organismo atinge 50 %, podendo chegar a 90 % em países em desenvolvimento.⁹

Geralmente, o câncer de estômago

apresenta fator ambiental/comportamental como características predisponentes para o seu aparecimento. A ingestão de alimentos com elevado teor de sal provoca a inflamação da mucosa do estômago, causando lesões que permitem a absorção de nitrosaminas, um potente cancerígeno presente em certos alimentos e bebidas. O aumento na ingestão de frutas e verduras diminui o risco de desenvolvimento dessa neoplasia.²⁶

Os fatores genéticos, como o grupo sanguíneo A e o histórico de câncer gástrico na família, bem como gastrite crônica, anemia perniciosa e tabagismo, podem influenciar no aparecimento deste tipo de câncer.²⁷

No Brasil, as expectativas para 2013 são de 5.510 novos casos em São Paulo, onde há a maior incidência. No Rio de Janeiro, Minas Gerais, Ceará, Paraná e Rio Grande do Sul, as estimativas foram acima de 1000 casos (Figura 8).¹

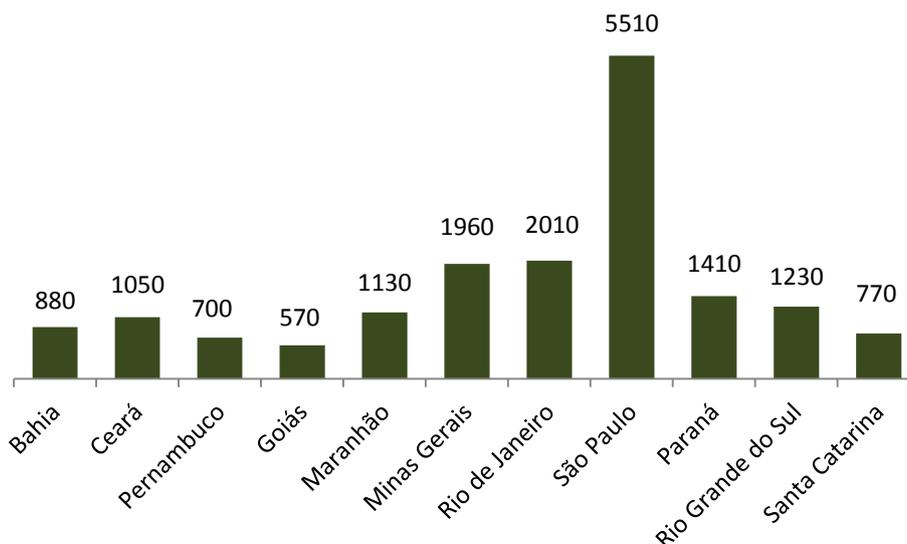


Figura 8. Gráfico que mostra as estimativas para o ano de 2013 de número de novos casos de câncer de estômago para alguns estados do Brasil

2.6. Câncer de pulmão

Os pacientes nos estágios iniciais têm a possibilidade de serem submetidos à cirurgia, que representa o melhor tratamento desta patologia. Existem dois tipos principais: o de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e de pequenas células (SCLC).

Em 2008 e 2010, esta doença foi responsável por 20.622 e 21.867 mortes no Brasil, respectivamente, e a sobrevida no período de 5 anos varia entre 7 e 10 %. As estimativas para 2013 são de 27.320 novos casos, sendo 17.210 para os homens e 10.110 para as mulheres.²⁸

O tabaco é o agente carcinogênico mais importante, ultrapassando de longe qualquer outro fator de risco. Ele é considerado o responsável por 90 % das neoplasias pulmonares e 30 % da mortalidade de todos outros cânceres.²⁹

Quanto mais cedo for descoberto, melhores serão as chances de sobrevida do paciente. Infelizmente, em regra, o diagnóstico do carcinoma brônquico é feito tardiamente, e várias tentativas de detecção precoce falharam ou foram pouco efetivas. Estudos recentes com tomografia computadorizada de tórax em indivíduos de

risco é bastante promissora, apesar do custo alto deste procedimento.³⁰ A análise de escarro, usando técnicas imunocitoquímicas e por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) para a identificação da expressão de determinados oncogenes e genes supressores ligados ao carcinoma de pulmão são áreas de pesquisas que representam uma esperança na detecção precoce ou seleção de pacientes de risco de neoplasia.³¹

Diante deste cenário epidemiológico no Brasil, a cancerologia experimental é de grande valia para o estudo dos diversos aspectos relacionados aos processos neoplásicos humanos.

3. Cancerologia experimental

Com o aumento na incidência mundial de câncer, grandes esforços estão voltados para a busca da cura e/ou controle desta patologia. Atualmente, diversos produtos farmacêuticos, naturais ou sintéticos são utilizados para o tratamento de neoplasias. No entanto, as particularidades biológicas inerentes a cada tipo de tumor, juntamente com a resistência aos quimioterápicos que as células tumorais podem desenvolver,

impulsionam a pesquisa de novas substâncias potencialmente ativas para o câncer.³²

Assim, estudos em cancerologia experimental³³ *in vitro* tornam-se uma ferramenta importante para a triagem de moléculas antineoplásicas eficazes e seguras. As linhagens de células tumorais podem ser obtidas através de banco de células e mantidas por meio de cultura celular.

Uma cultura de células pode ser preparada em monocamada ou em suspensão. Na cultura em monocamada, as células aderem a um determinado substrato e propagam-se. A cultura em suspensão pode

ser utilizada para as células que proliferam sem a necessidade de adesão, como as células hematopoiéticas ou as células derivadas de alguns tumores malignos de órgãos sólidos. Na figura 9, estão resumidas as etapas para obtenção de culturas celulares primárias e secundárias.³⁴

Quando toda a camada de substrato for ocupada pelas células, é necessário realizar subculturas sucessivas, nas quais a fração de crescimento é maior, uma vez que ocorre a seleção das células com capacidade de proliferação e eliminação das outras células, levando a uma linhagem mais homogênea.

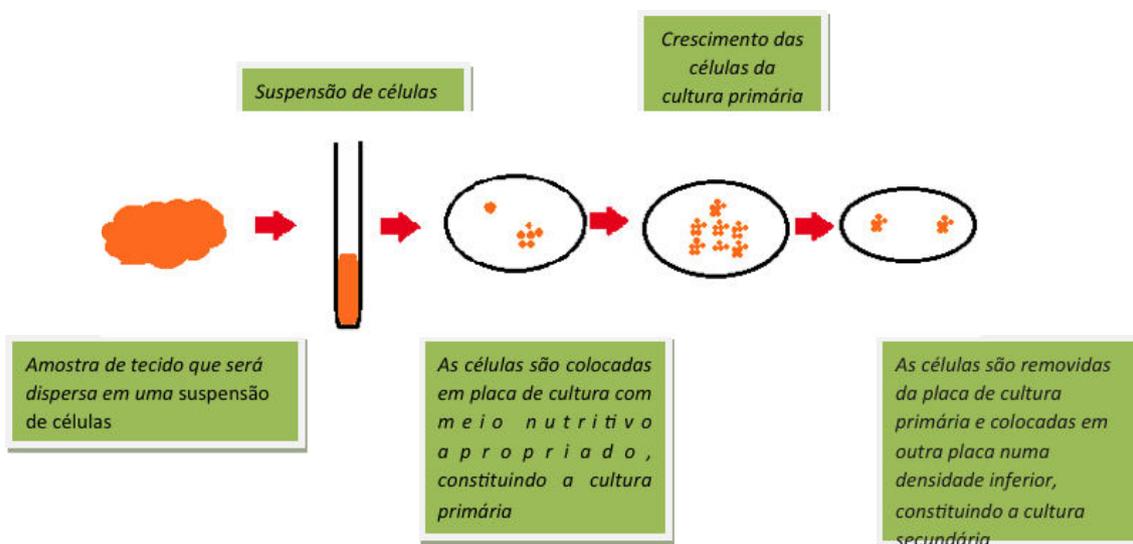


Figura 9. Obtenção de uma linhagem celular a partir de um tecido. Adaptado de Freshney,2005³⁵

Um fármaco anticâncer ideal seria aquele que fosse tóxico somente para células neoplásicas, sendo pouco prejudicial ou, mesmo não-citotóxico, às células normais. No entanto, a maior parte destes fármacos é bastante lesivo para o organismo dos pacientes, por isso, é necessária a realização de ensaios de citotoxicidade como triagem preliminar de moléculas com este potencial terapêutico.³⁶

O isolamento de várias linhagens celulares de origem humana dos mais variados tecidos e órgãos e, principalmente, a descoberta dos

métodos de congelamento das culturas celulares através da adição de glicerina, possibilitando a preservação de suas características e viabilidade, permitiu que alguns bancos de células fossem criados, facilitando o desenvolvimento de muitos estudos nas mais diversas áreas.³⁵

Um dos bancos de células pioneiros, o *American Type Culture Collection* (ATCC), fundado na década de 60, possui diversas coleções celulares, mantendo linhagens de células que são constantemente avaliadas quanto a sua origem, características e

possíveis contaminações com outras linhagens celulares, vírus, fungos, bactérias, protozoários e micoplasmas.^{37,38}

Atualmente, o ATCC fornece linhagens celulares certificadas, elabora manuais de controle de qualidade descrevendo todos os cuidados para caracterização e manutenção,

que podem ser adotados por todos os laboratórios que utilizam as células na pesquisa e diagnósticos nas mais diferentes áreas.^{36,38} Na tabela 2, estão descritos alguns exemplos de linhagens celulares mais utilizadas nos estudos *in vitro* aplicados a cancerologia experimental.³⁹

Tabela 2. Linhagens de células usadas nas pesquisas em cancerologia experimental

Linhagem de Células	Localização primária	Origem
		Neoplásica
NOK	Queratinócito da boca	Não
HaCaT	Queratinócito da pele	Não
MRC-5	Fibroblasto de pulmão	Não
HeLa	Câncer Cervical HPV 18	Sim
SiHa	Câncer Cervical HPV 16	Sim
CasKi	Cólo de útero	Sim
C33A	Câncer Cervical não-HPV	Sim
MCF-7	Câncer de mama	Sim
A549	Adenocarcinoma de pulmão	Sim
H292	Carcinoma mucoepidemoide de pulmão	Sim
JEG-3	Coriocarcinoma	Sim
Hep-G2	Hepatocarcinoma	Sim

A cultura de células *in vitro* permite estudar o crescimento, diferenciação e morte celular, além de efetuar manipulações genéticas necessárias ao perfeito conhecimento da estrutura e funções dos genes.⁵ No final da década de 80, com o aprimoramento da cultura de células, foi possível o desenvolvimento de linhagens celulares oriundas de tumores humanos. Estas possibilitaram o desenvolvimento de uma metodologia para separação *in vitro* de compostos antineoplásicos. Um exemplo deste desenvolvimento é que, em 2010, 12 novos fármacos contra o câncer foram aprovados pelo FDA, 348 estão na terceira fase da seleção oncológica e 861 fármacos em processo de triagem.⁴⁰

As vantagens da utilização da cultura de células consistem em controle das condições fisiológicas e físico-químicas, tais como o controle do pH, temperatura e pressão osmótica que podem ser mantidas relativamente constantes. Além disso, a

cultura de células apresenta consideráveis vantagens econômicas, por possibilitar o teste de inúmeros compostos ao mesmo tempo, reduzindo o uso de animais em experimentos, evitando assim as questões éticas e morais desses ensaios.³⁵

Por todos os aspectos apresentados até o momento, a cultura de células tumorais é uma ferramenta primordial em cancerologia visando o refinamento e estudos de diferentes moléculas com potencial terapêutico.

4. Moléculas de baixo peso molecular com potencial terapêutico para o tratamento do câncer

A descoberta de fármacos específicos para o tratamento do câncer resultou em um

número crescente de terapias bem sucedidas, impactando as vidas de um grande número de pacientes que têm a doença. Alguns exemplos são o imatinibe (1),

gefitinibe (2), erlotinibe (3), sorafenibe (4), lapatinibe (5), abiraterona (6), crizotinibe (7), vemurafenibe (8) e outros (Figura 10).⁴¹

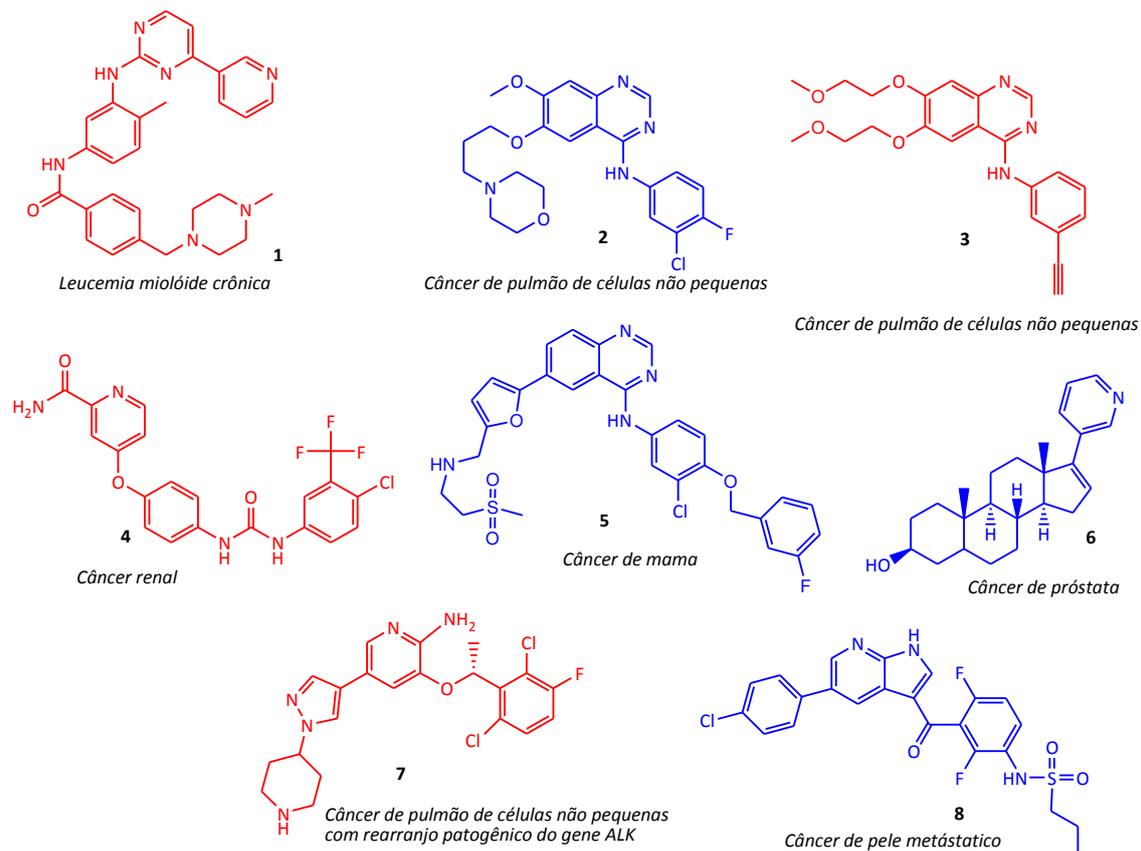


Figura 10. Alguns exemplos de fármacos aprovados para o tratamento do câncer e suas respectivas indicações

Apesar de grandes avanços na terapia de alvo molecular, inclusive em cânceres com opções terapêuticas ainda limitadas, como o de pulmão de células não pequenas e o melanoma, o processo para lançar novos fármacos ao mercado consumidor é extremamente lento e as taxas de insucessos são muito altas, a despeito do investimento maciço realizado nesta área de pesquisa.

Além disso, o sequenciamento de um número cada vez maior de genomas do câncer mostrou uma complexidade extraordinária, podendo ocorrer milhares de alterações genéticas entre os diferentes tumores e também em um mesmo tumor. Assim, a evolução clonal do tumor pode

contribuir para a resistência aos fármacos e à necessidade de combinação de fármacos. Este é o caso de algumas moléculas que mostraram excelente eficácia terapêutica nos ensaios clínicos, mas apresentaram o problema de resistência, tais como o crizotinibe e o vemurafenibe.^{42,43}

Por estes motivos, a descoberta de novos fármacos ainda é um desafio nos dias de hoje e inúmeras são as pesquisas voltadas para este fim. Dentre a diversidade de moléculas bioativas promissoras para o tratamento do câncer, destacam-se as que possuem o núcleo indólico, os quais atuam como inibidores de diferentes enzimas quinases, particularmente a quinase específica para

serina/treonina (Ser/Thr) e para tirosina (Tyr). Estas proteínas estão envolvidas no processo de comunicação no controle intracelular, regulação e transdução de sinais.⁴⁴

4.1. Isatinas

A isatina (1*H*-indol-2,3-diona – **9**, Figura 11) é um exemplo de molécula que possui o núcleo indólico e uma versatilidade sintética singular, que permite a sua utilização como matéria-prima para obtenção de diferentes substâncias bioativas. Em sua estrutura pode-se observar um anel aromático passível de reações de substituição eletrofílica aromática, duas carbonilas com reatividade distintas e um grupamento N-H que pode sofrer reações de alquilação ou acilação.⁴⁵

Nos próximos parágrafos seguem alguns exemplos que ilustram a importância das isatinas e seus derivados no caminho da descoberta de novas substâncias

potencialmente ativas para o tratamento do câncer.

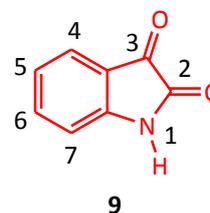


Figura 11. Estrutura da isatina (1*H*-indol-2,3-diona)

Vine e colaboradores mostraram que derivados de isatina halogenados possuem atividade anticâncer e geralmente, são mais ativos que os não halogenados (Figura 12). A substância tribromada **11**, por exemplo, apresentou concentração inibitória média (Cl₅₀) quase 80 vezes menor do que a isatina (**9**).⁴⁶

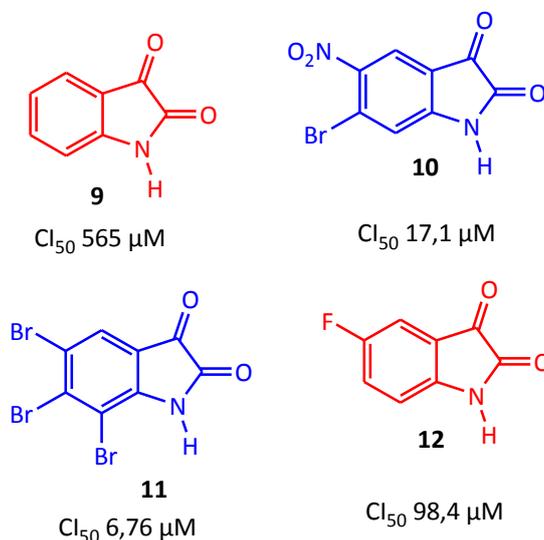


Figura 12. Isatina (**9**) e seus derivados halogenados (**10-12**) com os correspondentes valores de Cl₅₀

As convolutamidinas A-E (**13**) (Figura 13) são 15alcaloides oxindólicos isolados do briozoário marinho *Amathia convoluta*. Estas substâncias podem ser preparadas, na forma racêmica ou estereoespecífica, a partir de

isatinas. A convolutamidina **A** e **B** são ativas na diferenciação de células de leucemia promielocíticas HL-60.⁴⁷

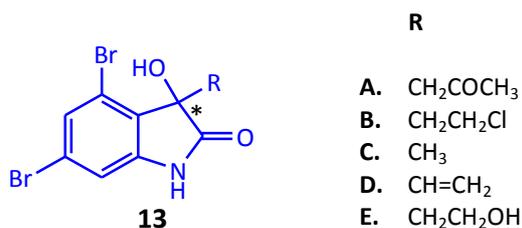


Figura 13. Estrutura das convolutamidinas A-E

Krishnegowda e colaboradores mostraram que algumas isatinas *N*-alquiladas e contendo átomos de bromo nas posições 5 e 7 (Figura 14) apresentaram atividade citotóxica sobre células humanas de cólon (HT29), mama (MCF-7), pulmão (A549) e melanoma

(UACC903). Os derivados **14f** e **14g** (ativos em células MCF-7/mama), por exemplo, mostraram bons valores de Cl_{50} , inferiores aos observados para a 5,7-dibromo-isatina (**14a**).⁴⁸

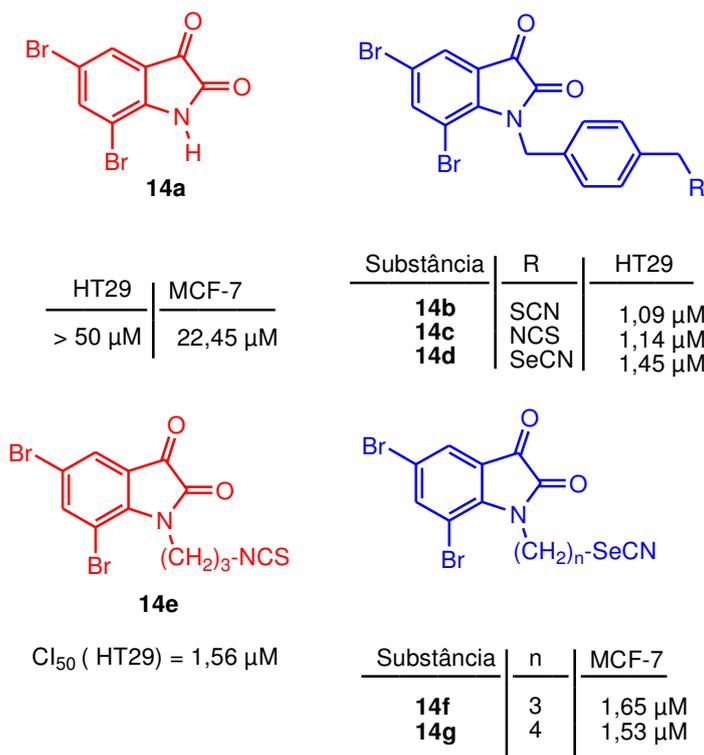


Figura 14. Isatinas com atividade citotóxica estudadas por Krishnegowda e colaboradores com atividade citotóxica

O sunitinibe (**15** – Figura 15), que possui em sua estrutura o núcleo 5-fluoroindolina, foi aprovado em 2006 pelo FDA, para o tratamento de carcinoma de células renais (RCC) e de tumores do estroma

gastrointestinal (GIST). Estes são tipos raros de câncer, que não respondiam à quimioterapia padrão e a radioterapia. Em 2011, o sunitinibe também foi aprovado para o tratamento de câncer pancreático raro.⁴⁹ O

principal alvo do sunitinibe são os receptores de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGFR), proteínas quinases que regulam a angiogênese.⁵⁰ Outros compostos análogos ao sunitinibe (**16** e **17** – Figura 15) também fazem parte da geração de inibidores das proteínas quinases.⁵¹

Em 2010, Silva e colaboradores⁵² relataram a síntese e atividade anticâncer,

utilizando ensaios do modelo de cicatrização *in vitro* (wound healing) e de Câmara de Boyden, de diferentes ferroceniloxindóis com configuração *E* (**18**) e *Z* (**19**) (Figura 15), preparados a partir de isatinas. Os isômeros de configuração *Z* foram os mais ativos na inibição da migração de células humanas de câncer de mama da linhagem MDA-MB-231.

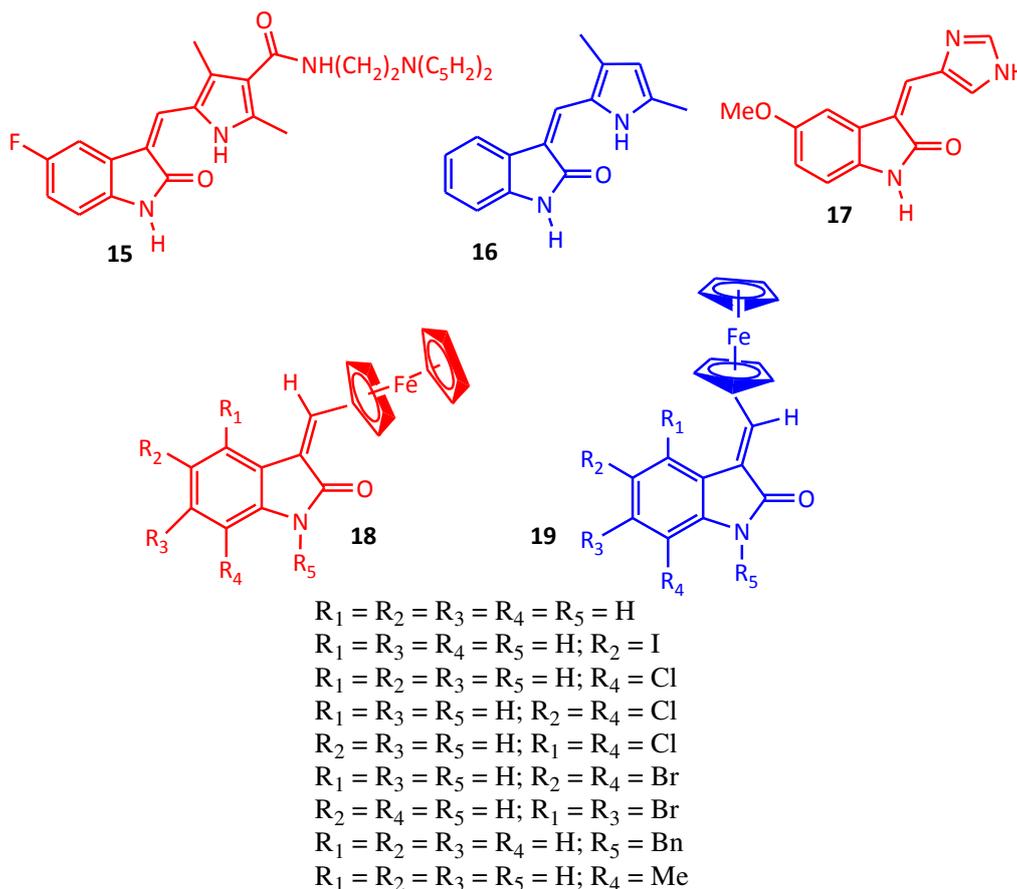


Figura 15. Sunitinibe, SU-11248 (**15**) e seus análogos semaxanibe, SU-5416 (**16**), SU-9516 (**17**) e ferroceniloxindóis com configuração *Z* (**18**) e *E* (**19**)

Isatinas- β -tiossemicarbazonas também são exemplos de moléculas promissoras para o combate à tumores que desenvolvem resistência a múltiplas drogas. Hall e

colaboradores avaliaram alguns destes derivados frente à células cancerosas das linhagens KB 3-1 e KB-V1 (Figura 16). Os valores de Cl_{50} variaram de > 50 até 3,3 μM .⁵³

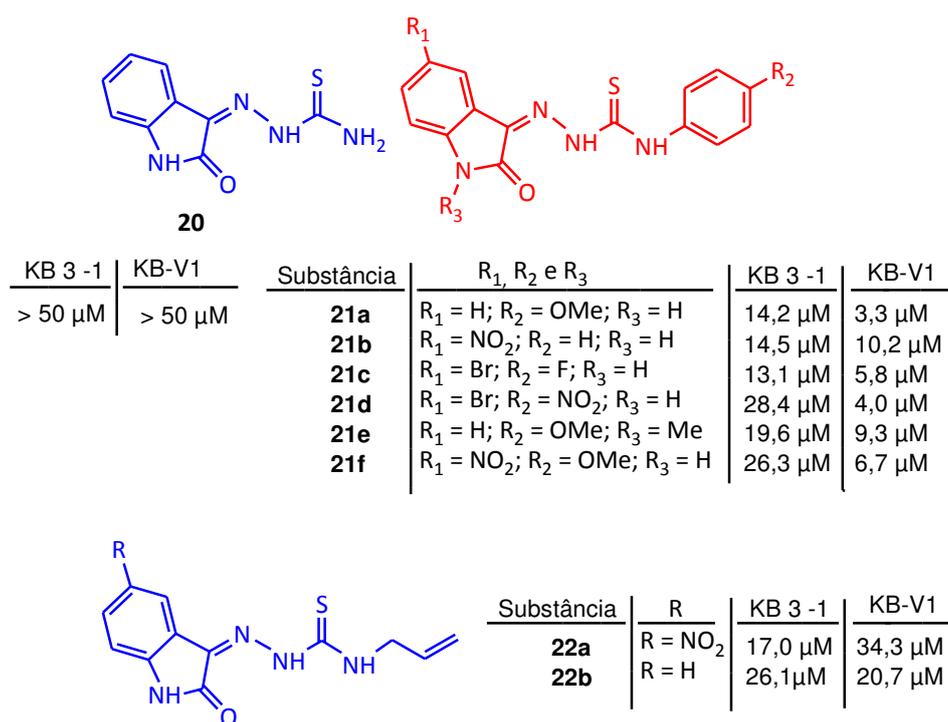


Figura 16. Isatinas- β -tiossemicarbazonas (**20**, **21a-f** e **22a-b**) estudadas por Hall e colaboradores

Outro objeto de investigação de muitos grupos de pesquisa é o desenvolvimento de fármacos que atuam pela inativação de caspases, proteases envolvidas no processo de apoptose, principalmente a caspase-3. Podem ser divididas em caspases iniciadoras e efetoras. As iniciadoras possuem a função de clivar as caspases efetoras, ativando-as para a clivagem de outros substratos proteicos da célula, resultando no processo de morte celular.⁵⁴ A caspase-3 se encontra no segundo grupo. Recentemente, uma série de isatinas (**23a-d**) contendo o grupo sulfóxido foi avaliada quanto ao seu potencial antineoplásico e as mais potentes estão ilustradas na Figura 17. Além disso, a introdução de grupamentos derivados de

1,2,3-triazol (**23b-d**) no nitrogênio do núcleo da isatina aumentou de forma significativa a atividade, mostrando valores de CI_{50} inferiores ao observado para **23a**.⁵⁵

A proteína p53 desempenha importante papel na regulação do ciclo celular, apoptose e reparo do DNA. Em aproximadamente 50 % dos cânceres humanos, o gene que codifica a p53 sofre mutações, inativando esta proteína. Em outros tipos de câncer, embora a proteína mantenha-se na forma selvagem (ativa), é inibida pela oncoproteína MDM2. Logo, substâncias que inibem a interação entre a oncoproteína MDM2 e o supressor de tumor p53, são de grande interesse terapêutico.⁵⁶

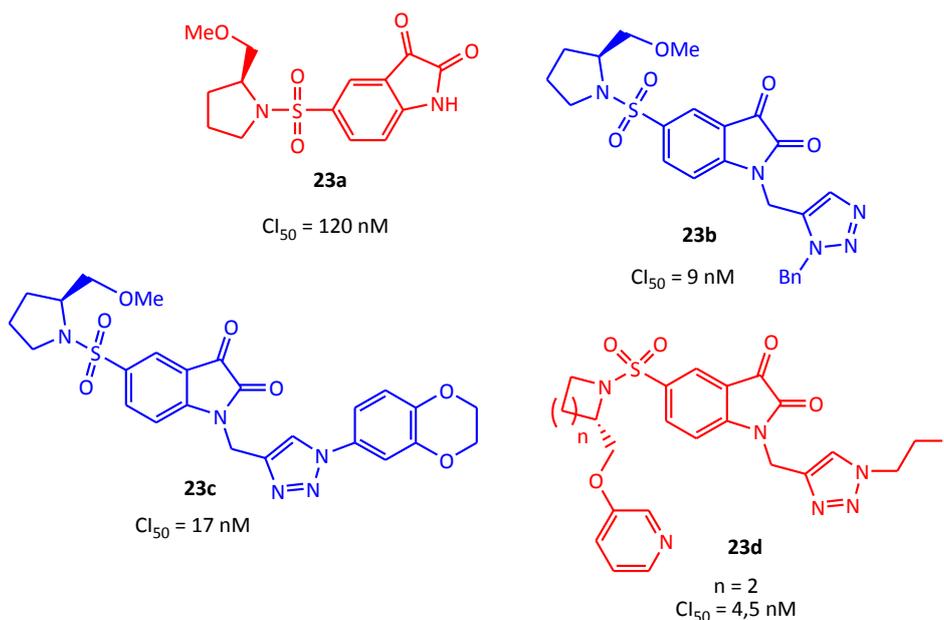
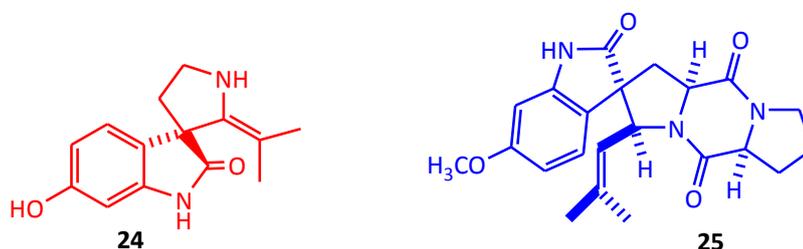


Figura 17. Sulfonamidas com capacidade inibitória sobre a caspase-3

Espiro-oxindóis são substâncias muito comuns na natureza e estão descritos na literatura como inibidores da interação p53 e MDM2. Dentre estes, destaca-se o MI-219

(**26**), que está prestes a entrar na fase I dos ensaios clínicos para o tratamento do câncer (Figura 18).⁵⁷



Elacomina, isolada do fungo *Aspergillus fumigatus*

Espirotriprostatina, isolada das raízes do arbusto *Elaeagnus commutata*

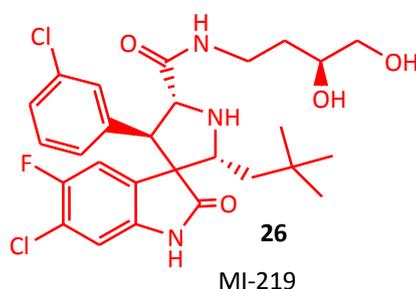


Figura 18. Espiro-oxindóis encontrados na natureza e o MI-219

5. Considerações finais

O câncer é definido por vários autores como uma denominação genérica para doença que se caracteriza pelo crescimento autônomo e desordenado das células. Em países onde o fumo, hábitos alimentares poucos saudáveis, sedentarismo e a exposição a substâncias tóxicas no trabalho ou meio ambiente se tornaram comuns, há uma manifestação cada vez maior de sua incidência, constituindo um sério problema de saúde pública. No Brasil, o câncer uterino e o de mama totalizam as maiores causas de óbito.

O Rio de Janeiro e São Paulo são os estados mais populosos e apresentam a maior incidência de todos os tipos de câncer. Porém, deve-se ressaltar que a medida de incidência realizada pelo INCA não considera o número de casos por número de habitantes.

Todo este contexto epidemiológico ressalta a necessidade de pesquisas para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, principalmente estudos visando a busca de novos fármacos que possam combater esta doença. As moléculas de baixo peso molecular com alvos específicos é uma frente de pesquisa bastante explorada e são responsáveis pela cura ou aumento da sobrevida de muitos pacientes.

Substâncias com o núcleo indólico, como os derivados da isatina, destacam-se neste cenário e constituem-se em grande promessa para os próximos anos. A versatilidade sintética da isatina permite a obtenção de um amplo espectro de substâncias bioativas, especialmente como potenciais antitumorais.

A incorporação de novos grupos ao núcleo da isatina é feita principalmente através de reações com a carbonila cetônica para gerar, por exemplo, ilidenos, tiossemicarbazonas e espiro-ciclos; e reações com o nitrogênio da função amida para formar os compostos *N*-substituídos.

Referências Bibliográficas

- ¹ Sítio do INCA (Instituto Nacional do Câncer). Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/>>. Acesso em: 17 novembro 2012.
- ² Guyton, A. C.; Hall, J. E. Tratado de fisiologia médica. Ed. 11ª, Editora: Elsevier, Rio de Janeiro, 2006.
- ³ Oliveira, A. C.; Oliveira C. E. H.; Vieira, F. C.; Freitas, J. O. *Monografia de Bacharelado em Enfermagem*. Universidade Vale do Rio Doce, Brasil, 2009.
- ⁴ Dominique, G. M. D. A natural Liquid Cartilage Extract brings new hope for patients with metastatic renal cell carcinoma. 2003. Disponível em: <<http://www.angioworld.com/DominiqueGarrel.html>>. Acesso em: 19 novembro 2012.
- ⁵ Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J. *Biologia molecular da célula*, 5a. ed., Artes Médicas: Porto Alegre, 2009.
- ⁶ Lee, B. L.; Liedke, P. E. R.; Barrios, C. H.; Simon, S. D.; Finkelstein, D. M.; Goss, P. E. *Lancet Oncol.* **2012**, *13*, e95. [[CrossRef](#)]
- ⁷ Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos. *Rev. Saúde Pública* **2007**, *41*, 865. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸ Guerra, M. R.; Gallo, C. V. M.; Mendonça, G. A. S. *Rev. Bras. Cancerol.* **2005**, *51*, 227. [[Link](#)]
- ⁹ Sítio do INCA (Instituto Nacional do Câncer). Disponível em: Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/>>. Acesso em: 17 novembro 2012.
- ¹⁰ Sítio do INCA (Instituto Nacional do Câncer). Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/publicacoes/consenso/integra.pdf>>. Acesso em: 24 abril 2013.
- ¹¹ Sítio da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/dir/ettrizes/cancer_do_colo_uterino-tratamento.pdf>. Acesso em: 24 abril 2013.
- ¹² Sítio do INCA (Instituto Nacional do Câncer). Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Dir>

- [etrizes rastreamento cancer colo utero.pdf](#)
≥. Acesso em: 23 setembro 2012.
- ¹³ Borsatto, A. Z.; Vidal, M. L. B.; Rocha, R. C. N. P. *Rev. Bras. Cancerol.* **2011**, *57*, 67. [Link]
- ¹⁴ Chelimo, C.; Wouldes, T. A.; Cameron, L. D.; Elwood, J. M. *J. Infect.* **2013**, *66*, 207. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵ Bim, C. R.; Pelloso, S. M.; Carvalho, M. D. B.; Previdelli, I. T. S. *Rev. Esc. Enferm.* **2010**, *44*, 940. [Link]
- ¹⁶ Saarman, E. Disponível em: <http://discovermagazine.com/2007/may/hp/article_view?b_start:int=1&-C=>>. Acesso em: 12 novembro 2012.
- ¹⁷ Gonçalves, F. S. *Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina*. Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 2008.
- ¹⁸ Li, Y.; Kang, S.; Qin, J.-j.; Wang, N.; Zhou, R.-m.; Sun, H.-y. *Gynecol. Oncol.* **2012**, *126*, 455. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Sítio do NCBI (The National Center for Biotechnology Information). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001891/>>. Acesso em: 19 novembro 2012.
- ²⁰ Sítio do NCBI (The National Center for Biotechnology Information). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001891/figure/A000889.B17109/?report=objectonly>>. Acesso em: 19 novembro 2012.
- ²¹ Luiz, B. M.; Miranda, P. F.; Cappi, M. E. M.; Machado, R. B.; Giatti, M. J. L.; Antico F. A.; Borges, J. B. R. *Rev. Bras. Cancerol.* **2009**, *55*, 247. [Link]
- ²² Migowskil, A.; Silva, G. A. *Rev. Saúde Pública* **2010**, *44*, 344. [CrossRef] [PubMed]
- ²³ Sociedade Brasileira de Urologia. Disponível em: <http://www.projetediretrizes.org.br/5_volu_me/08-cancerprogn.pdf>. Acesso em: 25 abril 2013.
- ²⁴ Sítio do NCBI (The National Center for Biotechnology Information). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001418/figure/A000380.B18038/?report=objectonly>>. Acesso em: 19 novembro 2012.
- ²⁵ Sítio do NCBI (The National Center for Biotechnology Information). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001418/>>. Acesso em: 12 novembro 2012.
- ²⁶ Tsugane, S. *Cancer Sci.* **2005**, *96*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁷ Sítio do NCBI (The National Center for Biotechnology Information). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001270/>>. Acesso em: 11 novembro 2012.
- ²⁸ Sítio do INCA (Instituto Nacional do Câncer). Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definicao>>. Acesso em: 20 novembro 2012.
- ²⁹ Wunsch F. V.; Mirra, A. P.; Lopez, R. V. M.; Antunes, L. F. *Rev. Bras. Epidemiol.* **2010**, *13*, 175. [CrossRef]
- ³⁰ Renck, D. V.; Araújo, D. B. de; Gomes, N. H.; Mendonça, R. *Radiol. Bras.* **2007**, *40*, 13. [CrossRef]
- ³¹ Capelozzi, V. L.; Ab'Saber, A. M.; Silva A. G. P.; Gallo, C. P.; Brandão F. J. *Pneumologia* **2002**, *28*, 201. [CrossRef]
- ³² Ma, X.; Wang, Z. *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 1136. [CrossRef] [PubMed]
- ³³ Costa-Lotuf, L. V.; Montenegro, R. C.; Alves, A. P. N. N.; Madeira, S. V. F.; Pessoa, C.; Moraes, M. E. A.; Moraes, M. O. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, *2*, 47. [Link]
- ³⁴ Cruz, M.; Enes, M.; Pereira, M.; Dourado, M.; Ribeiro, A. B. S. *Rev. Port. Pneumol.* **2009**, *15*, 669. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁵ Freshney I. R. *Culture of animal cells. A manual of Basic Technique*, 5a. ed., Wiley-Liss: New York, 2005.
- ³⁶ Favaro, O. C. N.; Oliveira, M. M.; Rossini, A.; Kamara, C. R.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. *Anais Acad. Bras. Ciênc.* **1990**, *62*, 217. [PubMed]
- ³⁷ ATCC, American Type Culture Collection. *Quality control methods for cell lines*. Ed. Rockville: ATCC, 1992.
- ³⁸ ATCC, American Type Culture Collection. *Catalogue of cell lines & hybridomas*, 8a. ed., ATCC: Rockville, 1994.
- ³⁹ ATCC, American Type Culture Collection. Disponível em: <<http://www.atcc.org/ATCCAdvancedCatalogSearch/ProductDetails/tabid/452/Default.aspx?ATCCNum=HTB-22&Template=cellBiology>>. Acesso em: 9 setembro 2012.

- ⁴⁰ Sítio do NCBI (The National Center for Biotechnology Information; Developmental Therapeutics Program). Disponível em: <<http://dtp.nci.nih.gov/>>. Acesso em: 11 setembro 2012.
- ⁴¹ Hoelder, S.; Clarke, P. A.; Workman, P. *Mol. Oncol.* **2012**, *6*, 155. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴² Sasaki, T.; Koivunen, J.; Ogino, A.; Yanagita, M.; Nikiforow, S.; Zheng, W.; Lathan, C.; Marcoux, J. P.; Du, J.; Okuda, K.; Capelletti, M.; Shimamura, T.; Ercan, D.; Stumpfova, M.; Xiao, Y.; Weremowicz, S.; Butaney, M.; Heon, S.; Wilner, K.; Christensen, J. G.; Eck, M. J.; Wong, K.-K.; Lindeman, N.; Gray, N. S.; Rodig, S. J.; Jänne, P. A. *Cancer Res.* **2011**, *71*, 6051. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴³ Poulikakos, P. I.; Persaud, Y.; Janakiraman, M.; Kong, X.; Ng, C.; Moriceau, G.; Shi, H.; Atefi, M.; Titz, B.; Gabay, M. T.; Salton, M.; Dahlman, K. B.; Tadi, M.; Wargo, J. A.; Flaherty, K. T.; Kelley, M. C.; Misteli, T.; Chapman, P. B.; Sosman, J. A.; Graeber, T. G.; Ribas, A.; Lo, R. S.; Rosen, N.; Solit, D. B. *Nature* **2011**, *480*, 387. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁴ Silva, B. V.; Horta, B. A. C.; Alencastro, R. B.; Pinto, A. C. *Quím. Nova* **2009**, *32*, 453. [CrossRef]
- ⁴⁵ a) Silva, J. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273; [CrossRef] b) Silva, B. N. M.; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C. *Quím. Nova* **2010**, *33*, 2279; [CrossRef] c) Zapata-Sudo, G.; Pontes, L. B.; Gabriel, D.; Mendes, T. C. F.; Ribeiro, N. M.; Pinto, A. C.; Trachez, M. M.; Sudo, R. T. *Pharm. Biochem. Behav.* **2007**, *86*, 678; [CrossRef] [PubMed] d) Yogeewari, P.; Sriram, D.; Kavya, R.; Tiwari, S. *Biomed. Pharmacother.* **2005**, *59*, 501; [CrossRef] [PubMed] e) Zhou, L.; Liu, Y.; Zhang, W.; Wei, P.; Huang, C.; Pei, J.; Yuan, Y.; Lai, L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3440. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁶ a) Vine, K. L.; Locke, J. M.; Ranson, M.; Pyne, S. G.; Bremner, J. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 931; [CrossRef] [PubMed] b) Vine, K. L.; Matesic, L.; Locke, J. M.; Ranson, M.; Skropeta, D. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 397. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁷ a) Silva, R. B.; Torres, J. C.; Garden, S. J.; Violante, F. A. Rezende, M. J.; Silva, B. V.; Pinto, A. C. *Quím. Nova* **2008**, *31*, 924; [CrossRef] b) Kamano, Y.; Zhang, H.-p.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2783. [CrossRef]
- ⁴⁸ Krishnegowda, G.; Gowda, A. S. P.; Tagaram, H. R. S.; Carroll, K. F. S.-O'; Irby, R. B.; Sharma, A. K.; Amin, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6006. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁹ Sítio do FDA (Food and Drug Administration). Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm256237.htm>>. Acesso em: 30 abril 2012.
- ⁵⁰ Sun, S.; Schiller, J. H. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2007**, *62*, 93. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵¹ Solomon V. R.; Hu, C.; Lee, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7585. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵² Silva, B. V.; Ribeiro, N. M.; Vargas, M. D.; Lanznaster, M.; Carneiro, J. W. M.; Krogh, R.; Andricopulo, A. D.; Dias, L. C.; Pinto, A. C. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7338. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵³ Hall, M. D.; Salam, N. K.; Hellawell, J. L.; Fales, H. M.; Kensle, C. B.; Ludwig, J. A.; Szakács, G.; Hibbs, D. E.; Gottesman, M. M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3191. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁴ Niu, G.; Chen, X. *J. Nucl. Med.* **2010**, *51*, 1659. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁵ a) Jiang, Y.; Hansen, T. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1626; [CrossRef] [PubMed] b) Chu, W.; Rothfuss, J.; Zhou, D.; Mach, R. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2192; [CrossRef] [PubMed] c) Glaser, M.; Goggi, J.; Smith, G.; Morrison, M.; Luthra, S. K.; Robins, E.; Aboagye E. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6945; [CrossRef] [PubMed] d) Aulabaugh, A.; Kappor, B.; Huang, X. Y.; Dollings, P.; Hum, W. T.; Banker, A.; Wood, A.; Ellestad, G. *Biochemistry* **2007**, *46*, 9462. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁶ Shangary, S.; Qin, D.; McEachern, D.; Liu, M.; Miller, R. S.; Qiu, S.; Nikolovska-Coleska,

Z.; Ding, K.; Wang, G.; Chen, J.; Bernard, D.; Zhang, J.; Lu, Y.; Gu, Q.; Sha, R. B.; Pienta, K. J.; Ling, X.; Kang, S.; Guo, M.; Sun, Y.; Yang, D.; Wang, S. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105*, 3933. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁵⁷ a) Azmi, A. S.; Philip, P. A.; Beck, F. W. J.; Wang, Z.; Banerjee, S.; Wans, S.; Yang, D.; Sarkar, F. H.; Mahammad, R. M. *Oncogene* **2011**, *30*, 117; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Singh, G.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]