

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

RAQUEL CRISTINA DOS SANTOS BRITO SOUZA

**A INTERFACE DA BIODIVERSIDADE MARINHA NO TRATAMENTO DE
DOENÇAS ONCOLÓGICAS: CÂNCER DE MAMA**

RIO DE JANEIRO

2020

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

RAQUEL CRISTINA DOS SANTOS BRITO SOUZA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Karolina Pereira da Silva Costa

**RIO DE JANEIRO
2020**

CATALOGAÇÃO NA FONTE/BIBLIOTECA - UNIGRANRIO

S729i Souza, Raquel Cristina dos Santos Brito.
A interface da biodiversidade marinha no tratamento de doenças oncológicas: câncer de mama. / Raquel Cristina dos Santos Brito Souza. – 2020.
40 f.: il. ; 31 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Biomedicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, Duque de Caxias, 2020.
“Orientadora: Prof^a. : Karolina Pereira da Silva Costa”.
Bibliografia: f. 39.

1. Biomedicina. 2.Oncologia. 3. Halichondria okadaii. 4. Produtos marinhos. I. Costa, Karolina Pereira da Silva II. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. III. Título.

CDD – 610.28

RAQUEL CRISTINA DOS SANTOS BRITO SOUZA

**A INTERFACE DA BIODIVERSIDADE MARINHA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS
ONCOLÓGICAS: CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Karolina Pereira da Silva Costa

Aprovada em:

RJ(BARRA), ____ de _____ de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. ____ (orientador)

Prof.

Prof.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, a quem devo toda honra e glória, pois devo tudo a ele por ter me proporcionado tudo o que conquistei até hoje. A minha família que sempre me apoiou em cada fase.

Ao meu saudoso e amado Pai, que considero meu “combustível” na realização de cada sonho. Sempre será o maior motivador dos sonhos mais difíceis que possa surgir.

A minha querida Mãe, que sempre esteve nos bastidores para me ajudar, desde o preparo do café para as jornadas da madrugada até as massagens depois de um dia cansativo.

Aos orientadores e professores da Universidade UNIGRANRIO, que me receberam tão bem, através de uma transferência externa, e apesar do curto prazo me ajudaram em todos os aspectos possíveis.

A minha orientadora, Karolina Pereira da Silva Costa, que superou as expectativas, me ajudando sempre além do esperado. Muito obrigada pela paciência, carinho e amizade. Sou extremamente grata as experiências passadas a mim no HAAF.

Aos amigos de turma, pelos momentos e dificuldades compartilhados durante o curso.

Ao Dr. Marcelo Campelo, que apostou e acreditou no meu potencial, e me proporcionou oportunidades incríveis! E sei que estou apenas no início de cada uma delas.

Ao Hospital de Aeronáutica dos Afonsos, que foi o precursor para o início da minha carreira, onde aprimorei meus conhecimentos na realização das práticas na rotina. Sem dúvidas, esta foi protagonista no meu desenvolvimento profissional.

E a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que este Trabalho de conclusão de curso pudesse ser concluído. Muitíssimo obrigada, externo aqui minha imensa gratidão!

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-

Esquema dos microtubulos com extremidades positivas.....18

FIGURA 2-

Estrutura molecular da halicondrina B e mesilato de eribulina (E7389) 24

FIGURA3-

Diagrama CONSORT.....26

FIGURA 4-

Curva de Kaplan-Meier para (A) sobrevida global e (B) sobrevida livre de progressão.....27

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1-

Número de novos compostos isolados de organismos marinhos entre as décadas de 1970-2010.....14

GRÁFICO 2-

Número total de novos compostos isolados de diferentes organismos marinhos entre os anos de 2001-2010.....15

GRÁFICO 3-

Estatísticas de bioatividade dos atuais produtos naturais marinhos por ano 16

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-

Produtos naturais marinhos disponíveis comercialmente e alguns compostos em estudos clínicos.....13

TABELA 2-

Ensaio de fase II com mesilato de eribulina em pacientes com câncer de mama metastático.....25

TABELA 3-

Eventos adversos mais comuns.....28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVOS.....	26
3 METODOLOGIA.....	27
4 RESULTADOS.....	28
5 DISCUSSÃO.....	36
6 CONCLUSÃO.....	38
7 REFERÊNCIAS.....	39

**A INTERFACE DA BIODIVERSIDADE MARINHA NO TRATAMENTO DE
DOENÇAS ONCOLÓGICAS: CÂNCER DE MAMA**

RAQUEL CRISTINA DOS SANTOS B SOUZA

RESUMO

A complexa imensidão dos oceanos e mares revelam grandes mistérios onde o homem ainda não alcançou nem mesmo 5% desse ecossistema formidável, ainda assim, o que já foi descoberto serviu de fonte de inspiração para cientistas e pesquisadores criarem, formularem e manipularem substâncias capazes de contribuir para o progresso da vida humana. Os interesses farmacológicos por organismos marinhos se tornaram alvo não somente de estudiosos, mas de todos os setores que estão envolvidos na descoberta de novos fármacos. A possibilidade de ter um fármaco com potenciais de ação antitumorais, abre um leque de vantagens não somente na vertente econômica, mas um fator agregador no tratamento de neoplasias, epidemiologicamente com alto grau de mortalidade. O principal produto natural marinho a ser abordado, é uma esponja marinha, conhecida como *Halichondria okadaei*, que por sua vez dá origem ao análogo sintético mesilato de eribulina que desde 1989 já é recomendada para uso em tratamento de câncer de mama. Nesse contexto, foi possível traçar evidências clínicas que comprovem o aumento de sobrevida de forma segura e eficaz da eribulina em pacientes com câncer de mama metastático baseado no estudo EMBRACE.

Palavras-chave: Produtos naturais marinhos, *Halichondria okadaei*, eribulina, sobrevida.

ABSTRACT

The complex immensity of the oceans and seas reveal great mysteries, where man has not yet reached even 5% of this formidable ecosystem, yet what has been discovered has served as a source of inspiration for scientists and researchers to create, formulate and manipulate substances able of contributing to the progress of human life. Pharmacological interests in marine organisms have become the target not only of scholars, but of all sectors that are involved in the discovery of new drugs. The possibility of having a drug with antitumor action points, opens a range of advantages not only in the economic aspect, but an aggregative factor in the treatment of neoplasms, epidemiologically with a high degree of mortality. The main natural marine product to be approached is a marine sponge, known as *Halichondria okadaei*, which in turn gives rise to the synthetic analogue eribulin mesylate which since 1989 has been recommended for use in the treatment of breast cancer. In this context, it has been possible to trace clinical evidence that proves the increase of eribulin survival in a safe and effective way in patients with metastatic breast cancer based on the EMBRACE study.

Keywords: Natural marine products, *Halichondria okadaei*, eribulin, survival

1. INTRODUÇÃO

O planeta terra é coberto por água em cerca de dois terços de seu espaço. É natural, portanto, que seja no ecossistema marinho onde está o maior bioma do planeta. Os oceanos (sem contar rios, grandes lagos, canais), cobrem o equivalente a 70% da superfície (ARRIETA, ARNAUD-HAOND; DUARTE, 2010). Esta área corresponde a 5,6 km (quadrados), de massa oceânica. É no oceano que se encontra as reservas de pré-sal. No Brasil, especificamente, 95% do petróleo é tirado do mar. 80% do gás também é retirado dos nossos oceanos, e 45% do nosso pescado também é retirado dali. Apesar de toda essa exploração, incrivelmente, ainda há muito o que ser explorado, e uma grande parte da biodiversidade marinha ainda nos é desconhecida (MEDEIROS, 2008). A título de exemplo, 90 % do relevo dos fundos oceânicos que ultrapassam a 200 metros de profundidade são desconhecidos pelo homem, segundo dados da Organização Nacional Francesa de Hidrografia (OHI) (PRESSE, 2016).

A riqueza do ecossistema marinho tem beneficiado e muito a humanidade, não apenas oferecendo meios de lazer, mas também por ser a fonte de muitos fármacos produzidos no mundo. Cerca de 25% a 50% dos fármacos de todos os tipos fabricados no mundo são provenientes dos oceanos e isso faz com que muitos cientistas considerem os produtos naturais marinhos como o fundamento e alicerce da indústria farmacêutica. Contudo, o que caracteriza o termo "produto natural"? Produtos naturais são substâncias frequentemente constituídas por estruturas químicas complexas e com uma orientação espacial bem definida. Nos últimos 50 anos, mais de 25 mil produtos naturais foram descritos a partir da flora e fauna marinha. Por exemplo, os produtos naturais marinhos conhecidos como "Ascídias" geraram o fármaco alcalóide trabectedina, de onde se produz o medicamento chamado Yondelis, usado para tratamento de câncer. (FELICIO et al., 2012)

A maioria dos produtos naturais marinhos tem sido retirada de esponjas, moluscos, briozoários e invertebrados. Mas também muitos desses produtos são tirados de micro-organismos como bactérias, cianobactérias e fungos. Estes, especialmente, se notabilizam pela riqueza em metabólicos e até mesmo em novos metabólicos ativos. Além disso, produtos naturais marinhos tem uma extraordinária variedade de alvos moleculares com seletividade marcante. Tudo isto aumenta consideravelmente todo potencial farmacológico e também terapêutico destas moléculas. (FELICIO et al., 2012)

Considerando apenas os protótipos em fase teste clínicos, podemos discernir alguns alvos terapêuticos: canais iônicos, enzimas, microtúbulos, DNA, lisossomos etc. além de indução de estresse oxidativo e modulação do sistema imunológico. A grande maior parte dos alvos denominados apresentam-se como relevantes no tratamento do câncer e é exatamente na análise e na terapêutica dessa doença que podemos idealizar o maior impacto das substâncias de origem marinha (VERAS, et al., 2009).

BREVE HISTORICO SOBRE PRODUTOS NATURAIS.

Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde a antiguidade. A busca constante pelo entendimento das leis naturais e o desafio de transferir barreiras à sua sobrevivência, como o clima e as doenças, levaram o homem ao atual estágio de desenvolvimento científico, mesmo após a evolução tecnológica observado nos dias atuais. Devido a essa pluralidade o ambiente marinho tem despertado há décadas a atenção de pesquisadores e é considerado uma fonte potencial de descobertas de novas espécies e substâncias com estruturas diversas e biologicamente ativas. Inúmeras destas, deram origem a fármacos que atualmente estão acessíveis ao mercado (BHAKUNI RAWAT, 2005 GERWICK; MOORE; 2012; GERWICK, FENNER, 2013; NEWMAN, CRAG, 2016).

A divulgação a respeito da composição química de um organismo ocorreu em esponjas no ano de 1933 por Werner Bergmann, da universidade de Yale (EUA) onde foi um dos pioneiros nessa área. Um dos exemplos históricos na construção de fármacos marinhos teve origem no seu projeto de segregação dos nucleotídeos espongouridina e espongotimidina da esponja *Tethya crypta* (*Cryptotethya crypta*). Análogos sintéticos, como a adenina-arabionosídeo (Ara-c) e a citosina- arabinosídeo (ara-C) (BLUNT, BHAKUNI RAWAT, 2005 GERWICK; MOORE; 2012; GERWICK, FENNER, 2013; NEWMAN, CRAG, 2016). O importante desenvolvimento dos Produtos Naturais Marinhos (PNM) ocorreu nos últimos 20 anos por meio da descoberta da importância de organismos vivendo em coletividades e de derivados de microrganismos marinhos (BLUNT BUCKINGHAM MUNRO, 2012).

A princípio, os estudos transcorriam em esponjas, corais e algas vermelhas devido ao fácil acesso a estes organismos. A partir destas foi manifestada uma sucessão de compostos inéditos a altamente halogenados, devido a disponibilidade de íons de cromo, cloro e iodo na água do mar, levando a extensão de análises em organismos marinhos a procura de agentes químicos (CABRITA; VALE; RAUTER, 2010; CHOL et al, 2012; GERWICK, MOORE, 2012). Posteriormente com a alternativa de realizações de mergulhos, a exploração de organismos outrora inatingíveis tornou-se possível e, então puderam ser analisados fungos, cianobactérias e bactérias marinhas, desafiando com nova fontes de metabólitos secundários. Dessa maneira muitas substâncias recentes decorreram isoladas e outras re-isoladas de microrganismos, as quais do contrário eram relatadas com oriundas de invertebrados marinhos, sobressaindo outra vez a relevância da associação entre eles (GERWICK, MOORE, 2012).

Uma pesquisa anual preparada por pesquisadores da Nova Zelândia sobre a conquista de novos PNM tem protocolado um número importante de novas substâncias descobertas (BLUNT et al., 2014; BLUNT et al., 2015; BLUNT et al., 2016). No Brasil, estudos com organismos marinhos iniciaram-se na década de 60 por Bernard Tursch e a precedente substância a ser isolada foi o colesterol, certamente de um ouriço-do-mar, e prosseguiram-se com algas marinhas e invertebrados marinhos (BERLINK et al., 2004).

Projeto empregando organismos marinhos brasileiros tem revelado uma vasta classe de compostos químicos como alcaloides, peptídeos e policetídeos, os quais projetaram atividades anticancerígenas consideráveis (IOCA, ALLARD; BERLINCK, 2014). Substâncias identificadas e funções biológicas de organismos marinhos

brasileiros são inclusive reportadas nos artigos revisados anualmente pelos pesquisadores Blunt et al (201, 2014, 2015, 2016).

Uma brevemente história dos produtos naturais marinhos evidencia meramente uma pequena parte da sua real relevância para as mais variadas vertentes de tipo de pesquisa. Destacada ao longo dos anos por mais vários pesquisadores como um universo pouco explorado como uma fonte rica de produtos inéditos e bioativos com rico potencial terapêutico os estudos lançados dos anos avigoram essa ideia e impulsionam para novas descobertas. Vista no Brasil como uma área recente e não muito explorada ao longo da costa, ressalta a importância (ARMSTRONG, 2016).

TABELA 1- Produtos naturais marinhos disponíveis comercialmente e alguns compostos em estudos clínicos.

Status clínico	Nome do Composto	Natural o Derivado	Fonte de obtenção	Área da doença
Aprovado FDA	Citarabina (Ara-c)	Derivado	<i>Cryptotethya crypta</i>	Câncer
Aprovado FDA	Ziconotide	Natural	<i>Conus magnus</i>	Dor
Aprovado FDA	Mesilato de eribulina(E7389)	Derivado	<i>Halichondria okadai</i>	Câncer, hipertrigliceridemia.
Aprovado FDA	Ácido ômega 3-etil-ester	Derivado	Peixes	Câncer
Aprovado FDA	Trabectina (ET-743)	Natural	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	Câncer
Aprovado FDA	Brentuximabe vedotina	Derivado	<i>Dolabella auricularia</i>	Câncer
Aprovado FDA	Iota-carragenana	Natural	<i>Eucheuma cnodus</i>	Antiviral
Fase Clínica III	Plitidepsina (aplidina)	Natural	<i>Aplidium albicans</i>	Câncer
Fase clínica II	DMXBA(GTS-21)	Derivado	<i>Paranemertes peregrina</i>	Cognição, esquizofrenia

Adaptado (GERWICK; MOORE, 2012)

Riquezas marinhas x doenças neoplásicas?

Em contraponto ao reduzido número de fármacos de origem marinha descrito, existe um número relevante de substâncias em fase de testes pré-clínicos e clínicos para tratamento de doenças, o que evidencia o potencial destas moléculas na cura de doenças. Durante o processo de produção e desenvolvimento de fármacos, de cada 5000 substâncias que ingressam na fase de testes pré-clínicos apenas 5 alcançam aos estudos clínicos e uma só molécula resulta num medicamento. Ainda que o grande gargalo da evolução dos estudos com as substâncias de proveniência marinha tenha sido o auxílio nas quantidades adequadas para os testes em humanos, a causa limitante da aplicação na terapêutica consiste na toxicidade e correlacionada ao uso (BLUNT et al., 2014)

Evidentemente, a função ecológica das moléculas farmacologicamente ativas isoladas de fontes marinhas coincide ser a de certificar o sucesso do hospedeiro na competição por espaço ou na defesa contra predadores ou microrganismos patogênicos, tanto que foram os animais sésseis ou com eficácia limitada na locomoção, de corpo macio e desprovidos de estruturas físicas de defesa, como esponjas não calcáreas, acídias, corais moles, algas e alguns grupos de moluscos sem concha (BLUNT, 2014).

A bioatividade das moléculas de origem marinha, não raro, é intensamente potente, o que evidencia a teoria da sua função protetora, já que elas precisam superar a incrível capacidade diluente da água do mar para atingir o seu alvo e surtir efeito. Todavia no processo de modificação das “armas químicas” dos organismos marinhos fármacos para uso humano, essa peculiaridade reflete na alta toxicidade destas moléculas ou em intoleráveis efeitos colaterais. O baixo rendimento do material, e a contínua complexidade estrutural dos produtos naturais e sua resultante dificuldade de síntese somam-se ao rol dos motivos que abalizam a composição de fármacos de origem marinha (MEHBUB et al., 2014)

GRÁFICO 1- Número de novos compostos isolados de organismos marinhos entre as décadas de 1970-2010. Adaptado: Mehbub e colaboradores (2014).

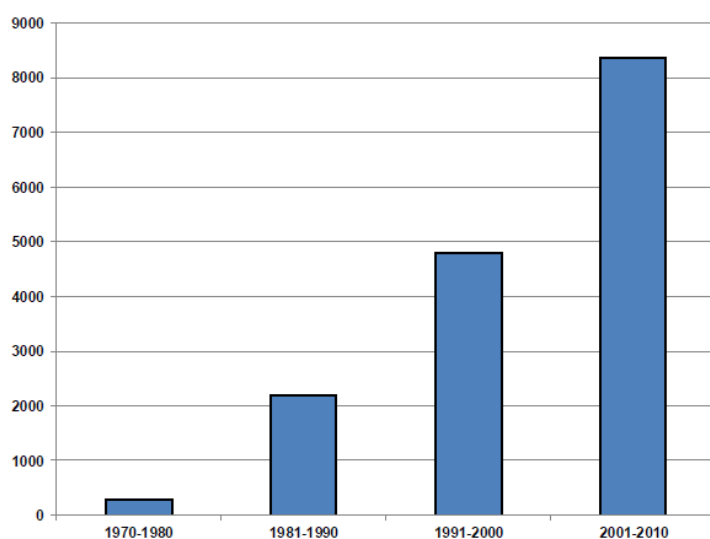
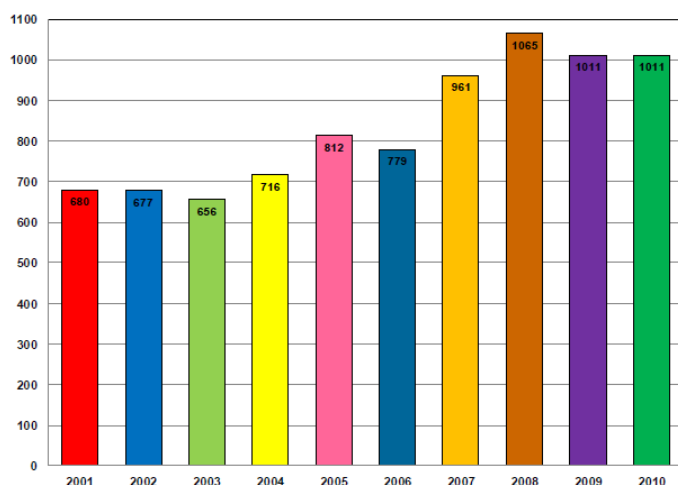


GRÁFICO 2- Número total de novos compostos isolados de diferentes organismos marinhos entre os anos de 2001-2010. Adaptado: Mehbub e colaboradores (2014).

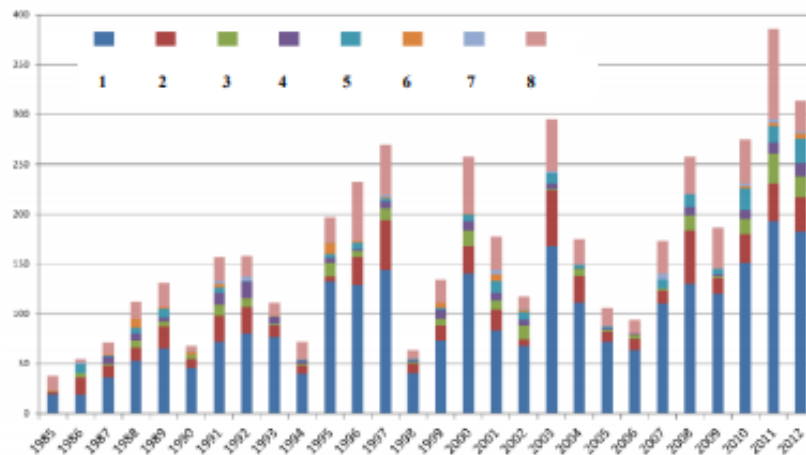


Provavelmente o aumento no interesse por esta classe de produtos naturais está associada tanto à possibilidade do isolamento de estruturas químicas originais como também as promissoras e numerosas atividades farmacológicas que estão sendo constatadas para esses compostos, tais como anticâncer, anti-inflamatório, antimicrobiana, antiprotozoária, antiviral entre outras (BLUNT et al., 2015, BLUNT et al., 2014; MAYER et al., 2013; SAWADOGO et al., 2013; SENTHILKUMAR; KIM, 2013; VO et al., 2011).

Segundo alguns autores, nos testes farmacológicos pré-clínicos realizados com produtos naturais marinhos, entre os anos de 2009-2011, foram reportadas as atividades antibacteriana, antifúngica, antiprotozoária, antituberculose e antiviral para 102 substâncias. Ainda nesta pesquisa foram nomeados outros 60 compostos isolados de organismos marinhos que além de atuarem no sistema nervoso e imune, também exercem atividade contra a diabetes e a inflamação (ROSA, 2015).

O estudo proposto por Hadju e colaboradores (2015) externa um panorama ainda mais amplo abrangendo informações sobre a repartição dos compostos bioativos durante os anos de 1985-2012, sendo os mesmos inseridos em oito grupamentos de atividades farmacológicas conforme mostrado abaixo neste gráfico 3.

GRÁFICO 3 - Estatísticas de bioatividade dos atuais produtos naturais marinhos por ano.



Adaptado:(HU et al.,2015)

(1) = Anticâncer; (2) = Antibacteriano; (3) = Antifúngico; (4) = Antiviral; (5) = Ação inseticida; (6) = Prevenção de doenças cardíacas; (7) = Proteção neurônios e (8) = Outras atividades.

REGIÕES COM ESPÉCIES ENDÊMICAS

Nos dias de hoje a ordem Halichondria é reconhecida de acordo com a declaração de Van Soest et al., 1990, e aderida de acordo com a classificação trazida por Van Soest & Hooper, 2002, na qual a ordem é determinada por uma conjugação de caracteres e identificada por esponjas incrustantes, massivas, lobadas, digitiforme, fistulares, ramosas, tubulares ou flageladas, por espículas do tipo óxeas e, mais raramente, estilos e estrôngilos, todos com tamanhos variados, as quais decorrem sem local definido.

Esponjas são prevalentes em costões rochosos, recifes de coral e em substratos artificiais (BERGQUIST, 1978), constituem-se também essencialmente nos ambientes ciáfilos, grutas submarinas e cavernas (VACELET, 1979; VAN SOEST, 2009). Hoje em dia as esponjas marinhas são achadas em todos os oceanos, desde a zona do entre marés até profundidades que chegam a mais de 8.800 metros. Nos ambientes profundos os poríferos são frequentemente dominantes, estando as maiores riquezas consagradas pertencentes a locais de maior complexidade estrutural, comumente encontrados em áreas de declividade mais acentuada (talude, cânions, montes submarinos), no qual os substratos são mais consolidados (HAJDU et al., 2011).Conforme este autor, nesses “oásis” profundos, os poríferos podem realizar um papel estruturador, oferecendo maior complexidade tridimensional como atuam em ambientes rasos também.

A começar de 1950, 14.000 compostos originais foram descritos principalmente de invertebrados marinhos (BLUNT; MUNRO, 2003) estando as esponjas e seus microrganismos associados responsáveis por mais de 5.000 substancias até 2008 (HAJDU et al., 2011). Como são animais incapacitados de se mover e vivem comumente fixas ao fundo, as esponjas aprimoraram uma grande variedade de sistemas de defesa contra predadores e parasitos (MOTHES et al., 2006). Toxinas

das esponjas exercem também para disputa por espaço com corais, acídias e outras esponjas (MURICY et al., 2008). Nestes meios estão incluídos compostos bioativos de alto interesse na indústria bioquímica e farmacológica (HAJDU et al., 2004; MUNRO et al., 1994) pertinente à sua ação antifúngica, antiviral e antibacteriana (MUNRO et al., 1994; SCHMITZ, 1994).

Dentre todos os invertebrados marinhos, as esponjas são os que fornecem compostos de potencial farmacológicos mais promissores (MUNRO et al., 1999). Segundo Muricy e Hajdu (2006), elas originam normalmente uma ampla gama de compostos tóxicos, sendo estes os primordiais produtos de importância mercantil atualmente (MURICY et al., 2008) e com alto valor terapêutico (MILLER et al., 2010). Ademais, estes compostos podem ser também uma matriz importante para esclarecer padrões de classificação e de relações filogenéticas, ou seja, não fornecendo assim proveitos apenas para as indústrias farmacêuticas (ERPENBECK; VAN SOEST, 2006). No Brasil, vários compostos de esponjas marinhas foram isolados e acham-se atualmente subordinados a testes clínicos, com vistas ao tratamento de distintas formas de câncer (BERLINCK et al., 2004).

Os atuais registros sobre a ocorrências de esponjas em geral, no Brasil, sobrevêm na região Nordeste, em particular o Estado da Paraíba para a presença da espécie do presente estudo (*Halichondria* spp.) na Bahia e no Atol das Rocas em Fernando de Noronha. (Muricy et al., 2011; Hajdu et al., 2011).

O CÂNCER DE MAMA

Sabe-se que o câncer de mama, assim como a maioria dos cânceres, abrange parte de um grupo de doenças conhecidas como multifatoriais, nas quais fatores etiológicos múltiplos (genéticos e ambientais) interatuam de modelos variados e ainda não totalmente conhecidas, para produzi-las. O relevante fator genético envolvido na carcinogênese mamária é a modificação de genes supressores de tumores (BRCA1, BRCA2 e p53), (SANDRA et al., 2001).

O câncer de mama é considerado um problema de saúde pública que afeta a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) do indivíduo, principalmente a mulher.

As repercussões clínicas da quimioterapia muitas vezes levam à rejeição do paciente a permanecer os ciclos quimioterápicos, reduzindo a sua QVRS (Qualidade de Vida Relacionada à Saúde) e atrapalhando a eficácia do tratamento (BELLATORI, 2003).

O câncer de mama é considerado uma doença sistêmica, portanto a quimioterapia é aconselhada em aproximadamente todos os casos (BRASIL, 2015).

A quimioterapia compreende na administração de agentes químicos antitumorais atuando-se sobre as células potencialmente tumorais (PINHEIRO, 2000; CHACON, 1991). Consiste na utilização de drogas combinadas que consentem atingir populações celulares em variadas fases do ciclo celular (BRASIL, 2003; PINOTTI, 1991).

A quimioterapia tem a função de destruir as células cancerígenas inibindo seu crescimento e multiplicação, entretanto acaba afetando tecidos saudáveis, possibilitando o desencadeamento de efeitos colaterais em função da toxicidade (ROSCOE e MATTERSON, 2002). Alguns efeitos colaterais ocasionados pela quimioterapia são alterações na autoestima, emocionais, sociais e perda funcional,

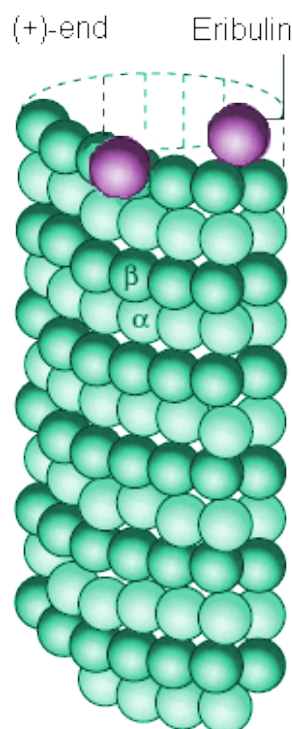
náuseas, vômitos, fadiga, alopecia, mucosite, alterações na pele e complicações como infecções e neuropatias.

ERIBULINA

O mesilato de eribulina (E-738) é um análogo sintético de outro poliketídeo natural, a halicondrina B. Produzida pela Eisai Co Ltda, possui estrutura mais simples, porém com a mesma potência do produto natural original. Uma característica marcante desta substância é a baixa toxicidade, o que o torna um potente anticâncer (COSTA et al., 2009).

No interior das células, existem estruturas chamadas microtúbulos (fazem parte do citoesqueleto, rede estrutural) dentro do citoplasma da célula. Mas, além da sustentação estrutural, os microtúbulos interagem em muitos processos. Eles são hábeis de crescer e retrair para gerar força, e um exemplo disso é o eixo mitótico que desune os cromossomos em dois conjuntos de pares em cada ponta da célula durante a mitose. No decorrer dos estágios iniciais da mitose, muitos microtúbulos crescem em comprimento pela fixação de mais dímeros de tubulina a uma extremidade e crescem do fuso por longas distâncias na célula a procura de um cromossomo não ligado. Se nenhum for detectado o microtúbulo decaí dímeros e encolhe novamente. Esse crescimento e retração é repetida várias vezes, até que enfim se encontre e se ligue quimicamente a um cromossomo. Quando todo cromossomo é “pescado” por um microtúbulo dessa maneira, eles são apurados na ordem correta e depois separados em 2 metades para dividir a célula em duas. No entanto, se mesmo um dos muitos cromossomos da célula não conseguir se conectar a um microtúbulo, a eribulina liga-se aos locais na extremidade (+) de um microtúbulo, inibindo-o de aumentar/ diminuir de tamanho (MA Jordan, L. Wilson, 2004).

FIGURA 1- ESQUEMA MICROTUBULOS COM EXTREMIDADES POSITIVAS



(MA Jordan, L. Wilson, 2004)

Diferentes medicamentos anticâncer como Paclitaxel (Taxol), Comvretastatins, Vincristine (Velban) etc. atuam por ligação química a regiões ao longo da estrutura do microtúbulo, no centro ou em uma das extremidades, paralisando o crescimento e atividade do microtúbulo. A Eribulina, em particular, atua ligando quimicamente a extremidade (+) desses microtúbulos, impedindo que o microtúbulo se expanda e, assim, impedindo a “pesca” de um cromossomo. Inibidores mitóticos, como a eribulina, são especialmente eficazes na destruição de células cancerígenas, em vez de células normais, porque as células cancerígenas, por sua natureza, se reproduzem muito mais ligeiramente do que as células normais e, conseqüentemente são mais sujeitos a medicamentos direcionados à divisão celular (MA Jordan, L. Wilson, 2004).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar métodos para tratamento de neoplasias(câncer) através de princípios ativos de produtos naturais marinhos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apontar as possibilidades científicas com a extração de insumos da biodiversidade marinha
- Evidenciar a importância da preservação do ecossistema marinho, prolongando assim a fonte de recursos ativa.
- Demonstrar a veracidade do uso de fármacos provenientes de produtos naturais marinhos, e a complexidade do seu alcance nas patologias agudas e crônicas.

3. METODOLOGIA

Foi realizado um extenso levantamento bibliográfico, e após uma análise crítica e meticulosa das informações obtidas, pôde-se obter as reflexões acerca da importância dos princípios ativos de produtos naturais marinhos no tratamento de neoplasias.

COLETA DE DADOS

LISTA DE ARTIGOS COM STATUS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Palavra-chave: a) Produtos naturais marinhos b) Halichondria okadaii c) Eribulina d) câncer de mama

ARTIGO	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO ATENDIDOS	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO ATENDIDOS	STATUS	ANO
1	A, b, c, d		INCLUÍDO	2009
2	A, b, d		INCLUÍDO	2016
3	A,b,d		INCLUÍDO	2012
4	A, b, d		INCLUÍDO	2009
5	A,d		INCLUÍDO	2006
6	A, b, c, d		INCLUÍDO	2015
7	A, b, c. d		INCLUÍDO	2018
8	d		INCLUÍDO	2005
9	A, d		INCLUÍDO	2005
10	A, b, d		INCLUÍDO	2011
2		b, c, d	EXCLUÍDO	1995
12		A, c	EXCLUÍDO	2005

TIPO DE PESQUISA

REVISAO DE LITERATURA- DESCRITIVA

QUALITATIVA-QUANTITATIVA

PLATAFORMAS- FONTE PRIMÁRIA E SECUNDARIAS

Scielo

Pubmed

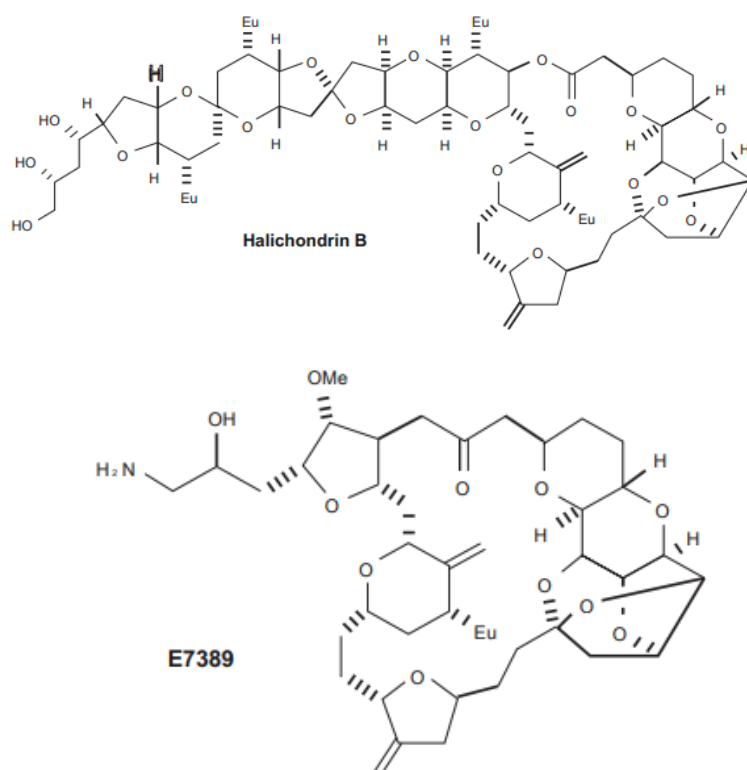
Europe PMC

Google Acadêmico

4. RESULTADOS

4.1 MECANISMO DE AÇÃO DA HALICONDRINA

Halichondrin B é um grande macrolídeo poliéter encontrado em uma rara esponja japonesa, *Halichondria okadai*. (UEMURA et., 1985). Em 1986, a halicondrina B demonstrou ter notável atividade anticâncer in vitro e in vivo. (TOWLE et., 2001) (BAI RL et al., 93) Halichondrina B inibe a formação de uma ligação cruzada intracadeia entre dois grupos sulfidril em β - tubulina, enquanto os agentes antimicrotúbulos convencionais, como taxanos, epotilonas e alcalóides da vinca, inibem o crescimento e o encurtamento dos microtúbulos. O único mecanismo de ação das halicondrinas secundário a um efeito conformacional específico que atua sobre β -a tubulina suprime o crescimento dos microtúbulos sem efeito no encurtamento dos microtúbulos, sequestrando agregados intonfuncionais da tubulina. Isso leva à formação de fusos mitóticos disfuncionais que não podem passar pelo checkpoint metafase / anáfase. Devida a baixa variedade da disponibilização do produto natural, os cientistas do Eisai Research Institute produziram uma variedade de variantes da halicondrina B que são bioativas e estruturalmente mais estáveis do que o composto original natural. (SELETSKY et al., 2004) De todos os análogos produzidos, o mesilato de eribulina parece ser o mais promissor. O mesilato de eribulina (E7389, Eisai Research Institute, Andover, MA) é um análogo sintético do macrolídeo halicondrina B. É um derivado estruturalmente simplificado contendo a lactona macrocíclica biologicamente ativa C1-C38 do composto original e, conseqüentemente, tem a mesma potência (Figura 2). Como a halicondrina B, a eribulina inibe a polimerização da tubulina ao se ligar ao β - subunidade tubulina. Esta atividade explica sua capacidade de superar a resistência ao taxano conferida por β - mutações da tubulina. Em linhas de células de câncer de mama, uma correlação significativa foi demonstrada entre os níveis de expressão da tubulina e a sensibilidade à eribulina. Esta observação sugere que níveis mais elevados de tubulina podem ser mais responsivos à eribulina. Surpreendentemente, porém, a alta expressão de tubulina parece conferir resistência a alguns agentes antimicrotúbulos, como paclitaxel e vinorelbina. (STENGEL et al., 2010)



(KUZNETSOV ET AL., 2004)

FIGURA 2 Estrutura molecular da halicondrina B e mesilato de eribulina (E7389).

4.2 ESTUDOS DE FASE II CÂNCER DE MAMA

Para iniciação dos estudos de fase II, vale salientar que os pacientes com câncer de mama foram pré tratados intensamente com taxanos. (VAHDAT et al., 2009)

O primeiro a ser avaliado em questão, trata-se de um estudo aberto de fase II, de braço único, foi realizado para avaliar a atividade e segurança da eribulina em pacientes (n = 291) com câncer de mama avançado localmente ou previamente tratado com uma antraciclina, taxano e capecitabina. Os pacientes receberam mesilato de eribulina 1,4 mg / m² nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias. O número médio anterior de regimes quimioterápicos foi 4, a idade média foi 56 anos, 63% dos pacientes tiveram uma pontuação ECOG(EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY) de 1 ou 2 e 21% dos pacientes tiveram tumores triplo-negativos. O número médio de ciclos recebidos por paciente foi quatro. Dos 291 pacientes, 269 pacientes finalmente atenderam aos principais critérios de inclusão, uma vez revisados por um comitê de

revisão independente. O endpoint primário, ORR, foi de 9,3% (IC 95%: 6,1–13,4) (todas as respostas parciais (PRs)). Doença estável (SD) foi observada em 46,5% dos pacientes, e a taxa de benefício clínico (taxa de benefício clínico; resposta completa [CR]: + PR + SD.6 meses) foi de 17,1%. A mediana da duração mediana da resposta (DOR) foi de 4,1 meses, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 2,6 meses e a mediana da sobrevida global (SG) foi de 10,4 meses. Os EFEITOS ADVERSOS relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 mais frequentes foram neutropenia (54%; neutropenia febril 5,5%), leucopenia (14%) e astenia / fadiga (10%). Neurotoxicidade de grau 3 ocorreu em 6,9% dos pacientes. (CORTES et al., 2010).

O segundo estudo de Fase II de braço único foi conduzido em 81 pacientes japoneses pré-tratados com antraciclina e taxano com Câncer de mama metastático (MBC) localmente avançado. A eribulina foi administrada na dose de 1,4 mg / m² nos dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias. O endpoint primário de eficácia foi ORR. O número médio de regimes de quimioterapia anteriores foi três. A mediana de idade foi de 54 anos e 27,5% dos pacientes tinham tumores triplo-negativos. O número mediano de ciclos de tratamento com eribulina foi de 5. A taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 21,3% (todas as RESPOSTAS PARCIAIS (PRs)) (IC95%: 12,9–31,8). A taxa doença estável (SD) foi de 37,5% e a taxa de benefício clínico foi de 27,5%. O duração mediana da resposta (DOR) mediano foi 3,9 meses, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 3,7 meses, e a mediana de sobrevida global (SG) foi de 11 meses. As toxicidades de grau 3 ou 4 relacionadas ao tratamento mais frequentes foram neutropenia (95,1%; neutropenia febril 13,6%), leucopenia (74,1%) e linfopenia (12,3%). Neuropatia periférica de grau 3 ocorreu em 3,7% dos pacientes (sem grau 4). (IWATA et al., 2010) Dados estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 Ensaios de fase II com mesilato de eribulina em pacientes com câncer de mama metastático

Tentativas	N	ORR (%)	CBR (%)	DOR mediano (meses)	PFS mediano (meses)	OS mediano (meses)	6 meses PFS (%)	6 meses SO (%)	Toxicidade de grau 3/4
Vahdat et al. ²⁶	87	11,5	17,2	5,6	2,6	9	25,9	67,8	Neutropenia, leucopenia, fadiga
Cortes et al. ²⁷	269	9,3	17,1	4,1	2,6	10,4	12,4	72,3	Neutropenia, leucopenia, fadiga
Iwata et al. ²⁸	81	21,3	27,5	3,9	3,7	11	20,1	72,3	Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril

Abreviações: ORR, taxa de resposta objetiva geral; TAXA DE BENEFÍCIO CLÍNICO, taxa de benefício clínico; DOR, duração da resposta; SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO, sobrevivência livre de progressão; OS, sobrevida geral.

4.3 ESTUDOS DE FASE III EM CÂNCER DE MAMA- AVANÇO DAS PESQUISAS

Os resultados observados foram tão encorajadores nos estudos de Fase II, que levaram ao desenho de dois ensaios de Fase III randomizados. (CORTES et al., 2011)

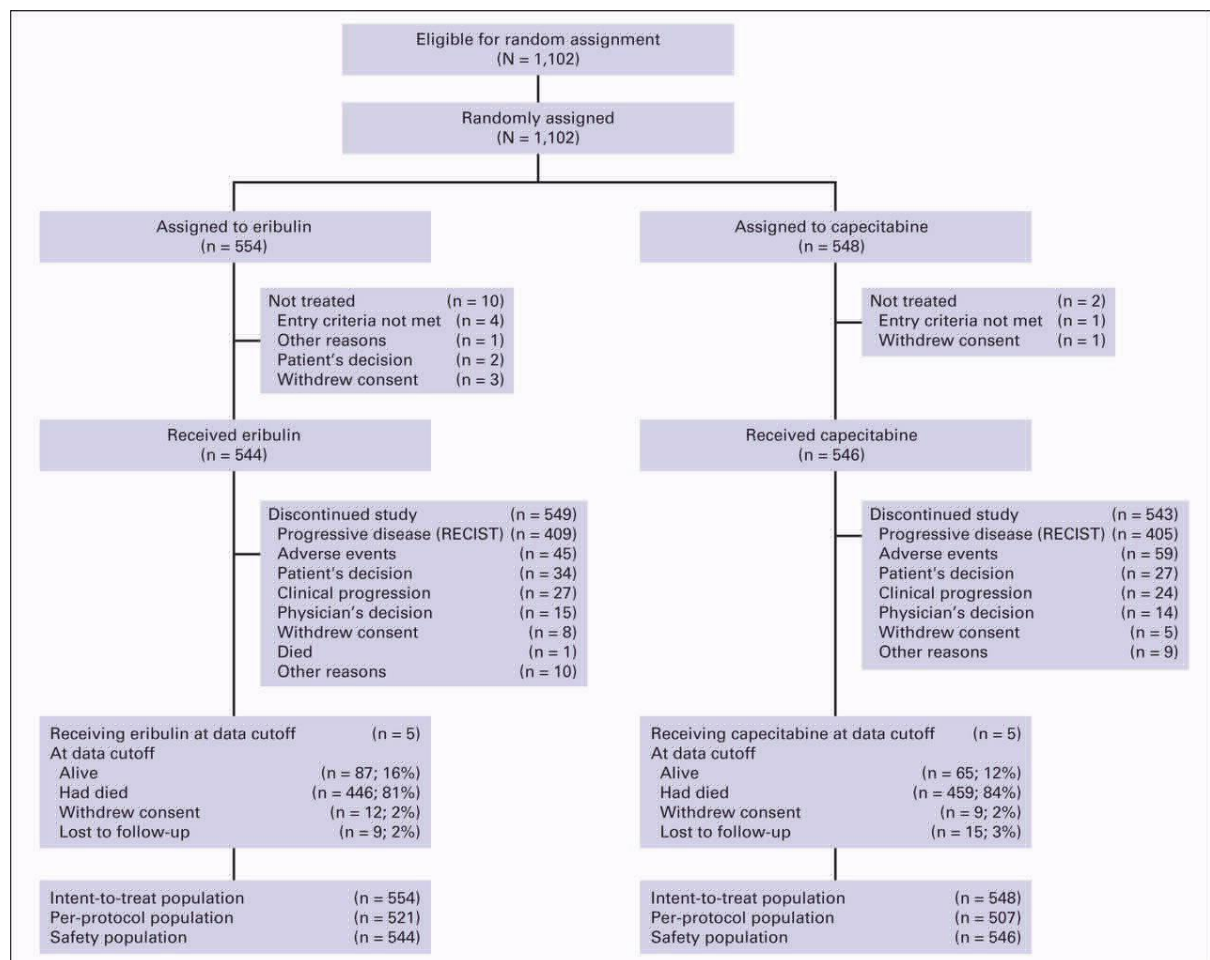
A sobrevida geral (OS) para mulheres com câncer de mama metastático melhorou nas últimas décadas. A sobrevida em longo prazo, entretanto, permanece baixa, destacando a necessidade não atendida de terapia que seja eficaz, melhore a qualidade de vida (QV) e prolongue a sobrevida.(SEER et al.,2011)

O primeiro ensaio de fase III de eribulina (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Avaliando Physician's Choice Versus Eribulin [EMBRACE]) comparou a eribulina com o tratamento de escolha do médico Tratamento de escolha médica (TPC) em pacientes com câncer de mama metastático que receberam pelo menos dois regimes de quimioterapia anteriores para doença avançada, mas não mais de cinco regimes citotóxicos no total. Neste ensaio, houve uma melhora significativa na OS para eribulina em comparação com Tratamento de escolha médica (TPC); isto foi confirmado na análise atualizada solicitada pelas autoridades regulatórias europeias e americanas. A sobrevida global (SG)médio foi de 13,2 meses para eribulina versus 10,5 meses para Tratamento de escolha médica (TPC) (razão de risco [HR], 0,81; IC de 95%, 0,67 a 0,96; nominal [análise não pré-especificada] P= 0,01). Além disso, a eribulina tinha um perfil de segurança controlável, com os eventos adversos (EAs) mais comuns sendo astenia ou fadiga e neutropenia. (TWELVES et al., 2010)

De setembro de 2006 a setembro de 2009, 1.102 pacientes foram designados aleatoriamente, 554 para eribulina e 548 para capecitabina. Os dados demográficos

iniciais dos pacientes e as características da doença foram geralmente bem equilibrados (FIGURA 3); houve pequenas diferenças nas porcentagens de pacientes que tinham doença positiva para receptor de estrogênio e triplo-negativa (46,8% v 50,7% e 27,1% v 24,5% para eribulina e capecitabina, respectivamente). No geral, 68,5% dos pacientes tinham doença HER2-negativa. Vinte por cento, 52,0% e 27,2% dos pacientes receberam terapia do estudo como tratamento de primeira linha, segunda linha e terceira linha, respectivamente, para doença avançada. Dados na Figura 3) (CORTES et al., 2010)

Figura 3 Diagrama CONSORT.

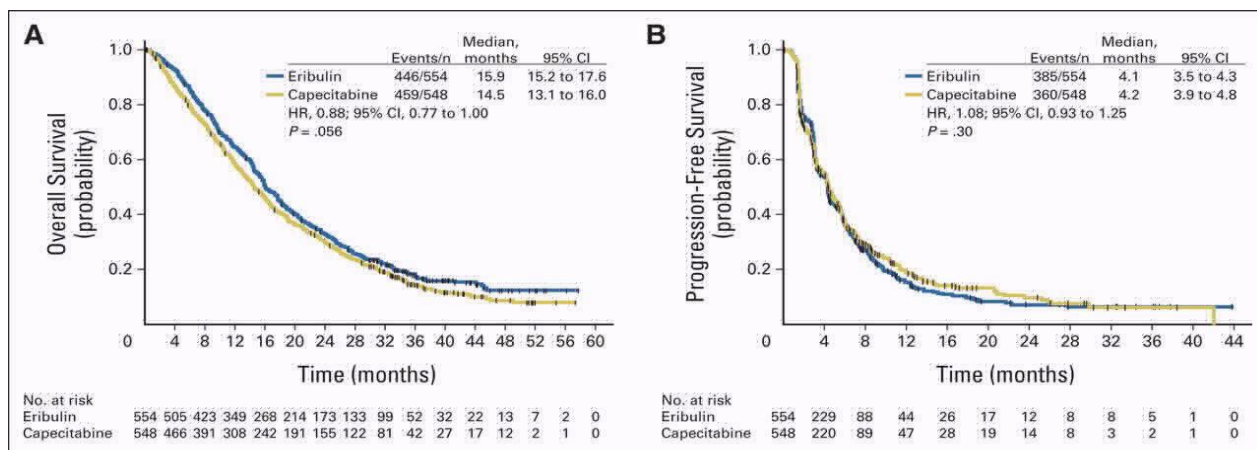


4.3. EFICÁCIA

A sobrevida global (SG)média foi de 15,9 meses (IC de 95%, 15,2 a 17,6 meses) para a eribulina em comparação com 14,5 meses (IC de 95%, 13,1 a 16,0 meses) para a capecitabina (Figura 4 A), resultando em um HR de 0,88 (IC 95%, 0,77 a 1,00; $P = 0,056$). Sobrevida livre de progressão mediano foi de 4,1 meses (95% CI, 3,5 a 4,3 meses) para eribulina e 4,2 meses (95% CI, 3,9 a 4,8 meses) para

capecitabina (HR, 1,08; 95% CI, 0,93 a 1,25; $P = 0,30$; Figura 2 B). Pela revisão do investigador, os tempos médios de Sobrevida livre de progressão foram de 4,2 meses (IC 95%, 3,9 a 4,3 meses) e 4,1 meses (IC 95%, 3,7 a 4,5 meses) para eribulina e capecitabina, respectivamente (HR, 0,98; IC 95%, 0,86 a 1,11; $P = 0,74$). (EISAI et al, 2010).

Figura 4 .Curva de Kaplan-Meier para (A) sobrevida global e (B) sobrevida livre de progressão (revisão independente; população com intenção de tratar). HR, razão de risco.



As taxas de sobrevivência de 1, 2 e 3 anos foram de 64,4% e 58,0% ($P = 0,04$), 32,8% e 29,8% ($P = 0,32$) e 17,8% e 14,5% ($P = 0,18$) para eribulina e capecitabina, respectivamente.

4.4- SEGURANÇA

Para a eribulina, o número médio de ciclos de tratamento foram de seis (variação de um a 65 ciclos), e a duração mediana do tratamento foi de 4,1 meses (variação de 0,7 a 45,1 meses). Para a capecitabina, o número médio de ciclos de tratamento foi cinco (variação, um a 61 ciclos), e a duração mediana do tratamento foi de 3,9 meses (variação, 0,7 a 47,4 meses). A intensidade relativa da dose foi de 87% para a eribulina e 86% para a capecitabina.

Os Efeitos Adversos foram relatados em 94,1% e 90,5% dos pacientes tratados com eribulina e capecitabina, respectivamente. Efeitos adversos graves foram relatados em 17,5% dos que receberam eribulina e 21,1% dos que receberam capecitabina; estes eram efeitos adversos com risco de vida em 2,2% e 3,5% dos pacientes, respectivamente, e hospitalização necessária ou prolongada em 13,4% e 17,0% dos pacientes, respectivamente. Os efeitos adversos(EAs) que levam à descontinuação, redução ou atraso no tratamento ocorreram em 7,9%, 32,0% e 31,8% dos pacientes que receberam eribulina e em 10,4%, 31,9% e 35,7% daqueles que receberam capecitabina, respectivamente. efeitos adversos fatais (30 dias após a última dose) ocorreram em 4,8% dos pacientes que receberam eribulina e 6,6% dos pacientes que receberam capecitabina. Estes foram relatados como efeitos adversos relacionados ao tratamento para cinco pacientes tratados com eribulina (sepse, derrame pericárdico, morte súbita,

Os efeitos adversos mais comuns com eribulina foram neutropenia, alopecia, leucopenia, neuropatia periférica global e náuseas. Os efeitos adversos mais comuns com capecitabina foram síndrome mão-pé, diarreia e náuseas. Neutropenia febril ocorreu em baixa incidência com eribulina (2,0%) e capecitabina (0,9%). A maioria dos efeitos adversos (AEs) foi de grau 1 ou 2. Os efeitos adversos (AEs) de grau 3 ou 4 mais comuns foram neutropenia, leucopenia, astenia e neuropatia periférica global para eribulina e síndrome mão-pé, diarreia, neutropenia, dispneia e astenia para capecitabina. Neuropatia periférica global de grau 3 ou 4 ocorreu em 7,0% dos pacientes que receberam eribulina e 0,9% dos pacientes que receberam capecitabina (Tabela 3). No grupo da eribulina, as incidências de neuropatia motora periférica de grau 3 ou 4, neuropatia sensorio-motora periférica e polineuropatia foram 0,7% (todas de grau 3), 0,6% (todas de grau 3) e 0,6% (0,4% de grau 3, 0,2% grau 4), respectivamente; esses efeitos adversos (AEs) não ocorreram no grau 3 ou 4 no grupo da capecitabina. Os efeitos adversos mais comuns que levam à interrupção (ocorrendo em > 1% dos pacientes) foram neutropenia (1,7%) com eribulina e síndrome mão-pé (2,2%) e dispnéia (1,1%) com capecitabina. Fatores estimuladores de colônias foram recebidos por 14,6% e 3,6% dos pacientes nos braços da eribulina e da capecitabina, respectivamente. (TWELVES et al., 2010)

Tabela 3 . Eventos adversos mais comuns (incidência de > 10% para todos os graus ou > 2% para ≥ grau 3 em qualquer braço; população de segurança)

Table 3. Most Common Adverse Events (incidence of > 10% for all grades or > 2% for ≥ grade 3 in either arm; safety population)												
Adverse Event	Eribulin (n = 544)						Capecitabine (n = 546)					
	All Grades		Grade 3		Grade 4		All Grades		Grade 3		Grade 4	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Hematologic												
Neutropenia	295	54.2	134	24.6	115	21.1	87	15.9	23	4.2	4	0.7
Leukopenia	171	31.4	73	13.4	9	1.7	57	10.4	10	1.8	1	0.2
Anemia	104	19.1	11	2.0	0	0	96	17.6	5	0.9	1	0.2
Febrile neutropenia	11	2.0	8	1.5	3	0.6	5	0.9	2	0.4	3	0.5
Nonhematologic												
Alopecia	188	34.6					22	4.0				
Global peripheral neuropathy*	149	27.4	35	6.4	3	0.6	75	13.7	5	0.9	0	0
Nausea	121	22.2	1	0.2	0	0	133	24.4	9	1.6	0	0
Fatigue	91	16.7	11	2.0	0	0	84	15.4	12	2.2	1	0.2
Asthenia	83	15.3	22	4.0	1	0.2	79	14.5	20	3.7	0	0
Diarrhea	78	14.3	6	1.1	0	0	157	28.8	28	5.1	1	0.2
Pyrexia	70	12.9	2	0.4	0	0	31	5.7	3	0.5	0	0
Headache	69	12.7	4	0.7	0	0	57	10.4	2	0.4	1	0.2
Decreased appetite	68	12.5	3	0.6	0	0	81	14.8	9	1.6	0	0
Vomiting	65	11.9	1	0.2	1	0.2	92	16.8	12	2.2	0	0
Dyspnea	56	10.3	10	1.8	2	0.4†	59	10.8	16	2.9	5	0.9‡
Back pain	56	10.3	8	1.5	0	0	43	7.9	3	0.5	0	0
Bone pain	50	9.2	10	1.8	1	0.2	43	7.9	4	0.7	1	0.2
ALT increased	46	8.5	18	3.3	0	0	23	4.2	3	0.5	0	0
Hypokalemia	19	3.5	5	0.9	0	0	25	4.6	9	1.6	2	0.4
Hand-foot syndrome	1	0.2	0	0	0	0	246	45.1	79	14.5	0	0

NOTE. If a patient had ≥ two adverse events in the same system organ class or with the same preferred term with different Common Terminology Criteria for Adverse Events grades, the event with the highest grade was used for that patient.
 *Defined as Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities Queries narrow and broad terms.
 †Grade 5 events also occurred in four patients (0.7%).
 ‡Grade 5 events also occurred in three patients (0.5%).

4.5 - ANÁLISE DA QUALIDADE DE VIDA

Quase todos (> 95%) os dados de qualidade de vida estavam disponíveis no início do estudo para ambos os braços; as taxas de conclusão ao longo do tempo diminuíram de forma semelhante em ambos os braços (suplemento de dados). As pontuações do EOCG E qualidade de vida (QV) foram baixas no início do estudo em ambos os braços de eribulina e capecitabina (média $\pm$ desvio padrão, $56,3 \pm 22,2$ e $54,7 \pm 21,7$, respectivamente). Com o tempo, os escores médios de GHS / QoL melhoraram em ambos os braços, mas o modelo linear misto e o modelo de mistura de padrões não mostraram diferença significativa entre os grupos (modelo linear misto: efeito de tratamento estimado, $-0,068$; $P = 0,958$; mistura de padrões modelo: efeito de tratamento estimado, $0,082$; $P = 0,949$). (CORTES et al., 2010)

5. DISCUSSÃO

Como resultado alcançado, a eribulina foi aprovada em mais de 50 países como monoterapia para pacientes com câncer de mama avançado ou câncer de mama metastático que receberam anteriormente pelo menos dois regimes quimioterápicos para doença avançada / metastática, com terapia anterior incluindo uma antraciclina e um taxano na configuração adjuvante ou metastática. Nós relatamos os resultados de um segundo estudo de fase III comparando eribulina com capecitabina como terapia de primeira, segunda ou terceira linha para câncer de mama avançado ou câncer de mama metastático. Os resultados detalhados de QV e farmacocinéticos / farmacodinâmicos serão relatados separadamente.

Embora a eribulina seja um agente único ativo em pacientes com câncer de mama metastático, não foi superior à capecitabina no que diz respeito a OS(SOBREVIDA GERAL) ou SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO. Nossos resultados contrastam com os do EMBRACE, em que uma melhora estatisticamente significativa no OS foi observada com a eribulina em comparação com o TRATAMENTO DE ESCOLHA MÉDICA(TPC). As razões para esta aparente diferença não são claras. É possível que o tratamento no início do curso de câncer de mama metastático seja menos provável de impactar a sobrevida geral, como consequência de tais pacientes receberem tipicamente outras linhas de terapia citotóxica ou outra. Mesmo se terapeuticamente mais ativo, um regime de primeira ou segunda linha pode não impactar no OS quando múltiplas linhas subsequentes de tratamento eficaz são administradas. (LOESCH et al., 2011)

Neste ensaio, mais pacientes receberam tratamento anticâncer adicional após o tratamento em estudo no braço da eribulina (70,4%) do que no braço da capecitabina (62,0%). Especificamente, os pacientes no braço da eribulina podiam fazer a transição e receber capecitabina (49,6%), enquanto a passagem da capecitabina para a eribulina (0,4%) foi limitada pela eribulina sendo aprovada apenas no final do estudo. No entanto, nenhuma diferença no sistema operacional foi observada neste estudo.

Os dados de OS em pacientes com doença HER2-negativa foram semelhantes aos relatados no EMBRACE, e não houve diferença significativa na SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO entre os grupos de tratamento nos subgrupos HER2.

Embora SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO e OS sejam semelhantes a outros estudos neste cenário, As taxas de resposta objetivas(ORRs) neste estudo são baixas. Isso pode ser explicado, pelo menos em parte, por apenas 88% dos pacientes com doença avaliável para resposta; o restante não teve varredura de linha de base por revisão independente (1%), uma varredura de linha de base de qualquer tipo apenas (7%), ou uma resposta RECIST, mas nenhuma varredura óssea confirmatória (3%).

Eribulina tinha um perfil de tolerabilidade controlável, consistente com estudos anteriores; neutropenia, alopecia, leucopenia e neuropatia periférica foram os EFEITOS ADVERSOS mais comuns. Para pacientes que receberam eribulina, as incidências de EFEITOS ADVERSOS hematológicos e de grau 3 ou 4 foram semelhantes àsquelas em EMBRACE, exceto por neutropenia febril. A incidência total de neutropenia febril com eribulina foi menor neste ensaio (2% com eribulina v 0,9% com capecitabina) do que em EMBRACE (5%), no qual os pacientes haviam recebido mais linhas anteriores de quimioterapia. A neutropenia foi tratada com atrasos nas doses, reduções e fatores de crescimento de acordo com a prática local. O uso de fatores estimuladores de colônias foi maior no grupo da eribulina do que no grupo da capecitabina (14,6% v 3,6%, respectivamente), consistente com a maior incidência de

neutropenia. Não houve, no entanto, nenhuma morte como resultado de neutropenia em nenhum dos grupos de tratamento. Efeitos adversos(EAs) experimentados com capecitabina, particularmente síndrome mão-pé e diarreia, também foram consistentes com Efeitos adversos(EAs) conhecidos. Embora este estudo tenha usado a dose aprovada de capecitabina ($1,25 \text{ g} / \text{m}^2$ duas vezes por dia), esses EFEITOS ADVERSOS estavam geralmente dentro da faixa observada para capecitabina administrada a $1,0 \text{ g} / \text{m}^2$ duas vezes por dia, uma dose comumente usada na prática clínica. Além disso, a intensidade da dose foi alta para eribulina e capecitabina neste estudo. Embora as incidências de alopecia e neuropatia periférica tenham sido maiores para a eribulina em comparação com a capecitabina, as incidências de diarreia e vômitos foram menores. Em resumo, os perfis de EFEITO ADVERSO de ambos os tratamentos neste estudo de fase III eram previsíveis, gerenciáveis e, em geral, clinicamente aceitáveis. Da perspectiva dos pacientes, os escores médios de GHS e qualidade de vida(QV) geralmente melhoraram em ambos os braços de tratamento, sem evidência de diferença entre os tratamentos.

Em conclusão. Os efeitos sobre a QV nesta população de pacientes com câncer de mama metastático e os perfis de EFEITO ADVERSO da eribulina e capecitabina foram consistentes com seus EFEITOS ADVERSOS conhecidos.

6. CONCLUSÃO

Conforme os dados analisados, foi ressaltada a complexidade que os oceanos possuem, e a sua capacidade em fornecer tantos benefícios à humanidade. As vertentes econômicas e farmacológicas, sem dúvidas, foram destrinchadas, com objetivo de contribuir com novas informações ao leitor. A tentativa de atribuir a valorização dos produtos naturais marinhos em tratamentos de câncer de mama foi alcançada. Os dados dos ensaios clínicos de fase II e III avaliaram a sobrevida geral (OS) e sobrevida livre de progressão (SG), comprovaram as evidências clínicas no uso da eribulina como 2º linha de tratamento para câncer de mama metastático, referente ao estudo EMBRACE. Mediante esses dados, o mesilato de eribulina levou aprovação regulatória nos EUA e na Europa para pacientes que receberam pelo menos dois regimes quimioterápicos para o tratamento de câncer de mama metastático, com tratamento prévio, incluindo uma antraciclina e um taxano.

Por fim, vale ressaltar que a eribulina é o primeiro agente quimioterápico em monoterapia que prolongou significativamente a Sobrevida Global em estudo de fase III em pacientes com câncer de mama metastático; apesar disso, os mecanismos que propiciaram este benefício clínico não são totalmente claros, mas possivelmente a transformação do fenótipo das células tumorais (de mesenquimal para epitelial) por ação direta e na vascularização tumoral, bem como a diminuição da capacidade de migração e invasão, contribuíram para o aumento da sobrevida. Com esta expansão da indicação, eribulina poderá ser utilizada em estágios mais precoces do câncer de mama localmente avançado ou metastático.

7. REFERÊNCIAS

BAI RL, PAULL KD, HERALD CL, et al., 1991. Halichondrin B e homohalichondrin B, produtos marinhos naturais que se ligam ao domínio vinca da tubulina. Descoberta do mecanismo de ação baseado na tubulina por meio da análise de dados de citotoxicidade diferencial. *J Biol Chem.* 266: 15882–15889.

BAI RL, CICHACZ ZA, et al., 1993. Spongistatin 1, um produto natural marinho derivado de esponja altamente citotóxico que inibe a mitose, a montagem de microtúbulos e a ligação da vimblastina à tubulina. *Mol Pharmacol.* 44: 757–766

BARREIRO, ELIEZER. J, BOLZANI, 2009 VANDERLAN. Biodiversidade: fonte potencial para descoberta de fármacos. *Quím. Nova, São Paulo*, v. 32, n. 3, p. 679-688.

BEATRIZ G., LIANE F. PITOMBO, L. VALÉRIA. TEXEIRA, KELECOM, 1995: Os Esteróis das Algas Pardas Marinhas (Classe Phaeophyceae), *Química Nova*.

BERLINCK, R.G.S.; HAJDU, E.; ROCHA, R.M.; OLIVERIA, J.H.L.L.; HERNANDEZ, I.L.C.; SELEGHIM, M.H.R.; GRANATO, A.C.; ALMEIDA, E.V.R.; NUÑEZ, C.V.; MURICY, G.; PEIXINHO, 136 S.; PESSOA, C.; MORAES, M.O; CAVALCANTI, B.C.; NASCIMENTO, G.F.; THIEMANN, O.H.; SILVA, M, 2004: Challenges and. rewards of research in marine natural products chemistry in Brazil. *Journal of Natural Products*, v.67, p. 510-522.

BLUNT, J.W.; COPP, B.R.; KEYZERS, R.A.; MUNRO, M.H.G.; PRINSEP, M.R. 2014 Marine natural products. *Natural Products Reports*, v.32, p. 116-211.

BLUNT, J.W.; COPP, B.R.; KEYZERS, R.A.; MUNRO, M.H.G.; PRINSEP, M.R. 2015 Marine natural products. *Natural Products Reports*, v.31, p. 160-258.

CARVALHO, M. S. & HAJDU, E. 2001. Comments on Brazilian Halichondria Fleming (Halichondriidae, Halichondrida, Demospongiae), with the description of four new species from the São Sebastião Channel and its environs (Tropical Southwestern Atlantic). *Revista Brasileira de Zoologia*, 18 (Supl. 1), 161–180.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J.; 2005: Plants as a source of anti-cancer agents. *J. ethnopharmacol.*, v.100, p. 72-79.

CRISTINA A, OKINO S., 2011: Qualidade de vida de pacientes com câncer de mama em terapia adjuvante. *V. 40*, P. 100-158.

COSTA L., L.V.; WILKE, D.V.; JIMENEZ, P.C.; Epifânio, R.A. 2009 Organismos marinhos como fonte de novos fármacos - histórico & perspectivas. *Química Nova*, v.32, p. 703-716.

CORTES J, O'SHAUGHNESSY J, LOESCH D, et al. 2011. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet* ;377:914-23.

DRESCH, R.R. et al .2005 Detecção de atividade lectínica e atividade hemolítica em extratos de esponjas (Porifera) nativas da costa atlântica do Brasil. *Rev. bras. farmacogn.*, João Pessoa , v. 15, n. 1, p. 16-22.

EISAI INC. 2006: E7389 versus capecitabina em pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático previamente tratados com antraciclina e taxanos. In:

ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine (EUA). Disponível em: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00337103>

FELICIO; OLIVEIRA; DEBONSI.2012; Bioprospecção a partir dos oceanos: conectando a descoberta de novos fármacos aos produtos naturais marinhos. *Cienc. Cult.*, São Paulo, v. 64, n. 3, p. 39-42.

HAMEL E., et al., 1992: Produtos naturais que interagem com a tubulina no domínio vinca: maitansina, rizoxina, fomopsina A, dolastatinas 10 e 15 e halicondrina B. *Pharmacol Ther.* 55: 31–51.

IWATA H, AOGI K. et al. 2010 Eficácia e segurança da eribulina em pacientes japonesas com câncer de mama avançado. *J Clin Oncol.* 28: abst. 1081.

JORDAN MA, KAMATH K, et al., 2005. O principal mecanismo de ação antimitótico da halicondrina E7389 sintética é a supressão do crescimento dos microtúbulos. *Mol Cancer Ther.* 4: 1086–1095.

KAUFMAN PA, AWADA A, TWELVES C, et al. 2015 Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594-601

MOURA, Jailson Fulgencio de et al., 2011 A interface da saúde pública com a saúde dos oceanos: produção de doenças, impactos socioeconômicos e relações benéficas. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 16, n. 8, p. 3469-3480.

MEHBUB, M.F.; LEI, J.; FRANCO, C.; ZHANG, W. 2014: Marine sponge derived natural products between 2001 and 2010: trends and opportunities for discovery of bioactives. *Marine Drugs*, v.12, p. 4539- 4577.

Nowell, P. (1976). A evolução clonal de populações de células tumorais. *Science*, 194 (4260), 23–28.

ORTEGA; CÓRTEZ., 2012 Câncer de mama: Alvos e terapia 2012: 4 9–19 editor licenciado Dove Medical Press LTD.

PINHEIRO W, Guimarães JRQ. 2000 Quimioterapia: os agentes quimioterápicos, indicados e efeitos colaterais. In: Wolfgang HH., *Tratado de ginecologia*, 3. ed, pag. 145-178.

ROCHA, A. B.; LOPES, R. M.; SCHWARTSMANN, G., 2001: NATURAL products in anticancer therapy. *Curr. Opin. Pharmacol.*, v. 1, p. 364-369.

TOWLE MJ, SALVATO KA, BUDROW J, et al., 2001. Atividades anticâncer in vitro e in vivo de análogos de cetonas macrocíclicas sintéticas de halicondrina B. *Cancer Res.* 61: 1013–1021.

UEMURA D, TAKAHASHI K, YAMAMOTO T, et al. 1985. Norhalicondrina A: um macrólide poliéter antitumoral de uma esponja marinha. *J Am Chem Soc.* 107: 4796–4798.