

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

UNIGRANRIO

IRVIN FERREIRA MATA

**UTILIZAÇÃO DO MONOTERPENO ÁLCOOL PERÍLICO COMO RETARDANTE
DO CRESCIMENTO DO GLIOBLASTOMA RECIDIVO**

RIO DE JANEIRO

2020

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

IRVIN FERREIRA MATA

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: Dr. Daniel Machado

RIO DE JANEIRO
2020
IRVIN FERREIRA MATA

UTILIZAÇÃO DO MONOTERPENO ÁLCOOL PERÍLICO COMO RETARDANTE DO CRESCIMENTO DO GLIOBLASTOMA RECIDIVO

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: Dr. Daniel Machado

Aprovada em:

Barra da Tijuca, 11 de Dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Daniel Escorsim Machado (orientador)

Dra. Natalia de Moraes Cordeiro

Dr. Fábio Pereira Mesquita Santos

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida, e por me ajudar a manter a força nos momentos mais difíceis da minha vida.

Aos meus pais por terem me apoiado em todos esses anos de graduação e me guiado com a sua sabedoria nos momentos em que a desistência parecia ser a única opção.

Ao meu orientador, por ter aceitado me orientar e por ter compartilhado seu conhecimento comigo.

A professora Natália, pela paciência e todo o carinho pelos alunos e dedicação por nós.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Interação entre membrana e AP.....	12
Figura 2 – Estudo celular do Glioblastoma com TMZ e AP.....	13
Figura 3 – Eficácia do AP intranasal.....	15
Figura 4 – Apoptose com AP.....	15
Figura 5 – RM de GBM paciente utilizando AP.....	16
Figura 6 – RM de GMB e dieta cetogênica.....	17
Figura 7 – RM de GBM e AP	18
Figura 8 – Eficácia AP contra GBM.....	19

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 METODOLOGIA.....	10
3 RESULTADO.....	11
4 DISCUSSÃO.....	18
5 CONCLUSÃO.....	19
6 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	20

UTILIZAÇÃO DO MONOTERPENO ÁLCOOL PERÍLICO COMO RETARDANTE DO CRESCIMENTO DO GLIOBLASTOMA RECIDIVO

Irvin Ferreira Mata

RESUMO

O Glioblastoma é um astrocitoma de grau elevado que tem por característica ser muito infiltrativo e agressivo. Os métodos convencionais de tratamento não têm tido evolução há 20 anos, apesar da tecnologia ter avançado muito nos últimos anos. Com isso, pesquisas de novos modelos de medicamentos feitos a partir de óleos essenciais de plantas tornaram-se relevantes, não só para câncer, mas também para diversas outras doenças. Neste contexto, o Álcool Perílico surgiu, através da extração de óleos essenciais de lavanda, hortelã e várias outras plantas, mostrando-se eficaz na luta contra o Glioblastoma através de inalação, sendo o tumor de origem ou recidivo. Para se identificar a eficácia e pontuar a utilização dele como quimioterápico adjuvante, foi feito uma revisão bibliográfica com casos clínicos e estudos laboratoriais para que se discuta a importância desse novo achado, caminhos para um novo tipo de tratamento não-convencional na luta contra o câncer. Encontrou-se resultados otimistas, com pacientes tendo uma sobrevivência maior, uma qualidade de vida sem sequelas, sem casos de efeitos adversos e sem sintomas sistêmicos também. Encontrou-se também casos com diminuição do tumor, e outros com estabilidade do tumor. Logo, o Álcool Perílico se mostrou uma estratégia terapêutica interessante no combate ao Glioblastoma, trazendo uma nova perspectiva de combate ao tumor.

Palavras-chave: álcool perílico, glioblastoma, inalação, quimioterápico adjuvante.

ABSTRACT

Glioblastoma is a high grade astrocytoma that has the characteristic of being very infiltrative and aggressive. Conventional methods of treatment have not evolved for 20 years, which is a long time, since technology has advanced a lot in the last years. With this, drugs made from essential oil of plants began to be researched, not only for cancer, but also for several other diseases. From this, perillyl alcohol emerged, by extracting essential oils from lavender, mint and various other plants, was found to be effective in the fight against Glioblastoma through inhalation, being the tumor origin or recidive. To identify the efficacy and score the use of it as an adjuvant chemotherapy, a literature review was made with clinical cases and laboratory studies to discuss the importance of this new finding, opening the door to a new type of unconventional treatment that can open new ways in the fight against cancer. Very

optimistic prognoses were found, with patients having a longer survival, a quality of life without sequelae, with no cases of adverse effects by perillyl alcohol and no systemic symptoms as well. Cases with tumor decrease, and others with tumor stability were also found. Therefore, Perillyl Alcohol proved to be an interesting therapeutic strategy in the fight against Glioblastoma, bringing a light to a new perspective of tumor fighting.

Keywords: perillyl alcohol, glioblastoma, inhalation, adjuvant chemotherapy.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a cada ano 8,8 milhões de pessoas morrem de câncer, sendo predominantemente em países de Segundo e Terceiro Mundo, sendo a segunda maior causa de mortes no Brasil (Organização das Nações Unidas Brasil, 2017). O aumento na incidência de tumores malignos na última década deve-se possivelmente à grande exposição ambiental a fatores carcinogênicos (FIDLER et al., 2017; EFANOV et al., 2017).

O câncer é uma doença que envolve mudanças múltiplas e cumulativas no genoma afetando os programas de controle da proliferação, diferenciação, senescência e morte (HANAHAHAN e WEINBERG, 2011; MAJIDINIA e YOUSEFI, 2016). A grande complexidade da doença neoplásica decorre de alterações biológicas adquiridas, a marcante instabilidade no genoma com ganho e/ou perda de funções que determinam a diversidade genética dos tumores, e a complexidade no repertório de células recrutadas contribuindo para a formação do microambiente tumoral (HANAHAHAN e WEINBERG, 2011). O processo de progressão tumoral em uma célula tida como normal envolve múltiplas etapas, como auto suficiência em sinais de crescimento, evasão de apoptose, indução de angiogênese, invasividade, potencial replicativo ilimitado, insensibilidade aos fatores inibitórios de crescimento e metástase. Essas capacidades adquiridas são consideradas como assinaturas tumorais e ditam a transformação maligna em praticamente todos os tumores humanos (HANAHAHAN e WEINBERG, 2011). Devido a uma grande diversidade de tumores e os inúmeros mecanismos de resistência a diferentes quimioterápicos, o tratamento dessa enfermidade baseada em um único tipo de tratamento não foi bem sucedido.

De fato, é importante destacar as características únicas de cada tumor, tendo como objetivo desenvolver e criar estratégias terapêuticas. Com o avanço tecnológico e os avanços nos estudos biológicos do câncer, foram propostos marcadores característicos do processo tumoral, como a capacidade de evasão dos mecanismos de defesa e a reprogramação do metabolismo energético. A nanotecnologia e a biotecnologia têm se mostrado aliados poderosos nessa investida tecnológica contra o câncer. Nesse contexto, os tumores cerebrais são

bastante complexos devido a sua localização, bem como sua agressividade. Existem inúmeros tipos de tumores que afetam o cérebro, que são: astrocitomas, gliomas do tronco encefálico, ependimomas, gliomas misturados, oligodendrogliomas e gliomas do nervo óptico. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) teremos, em 2020, 5.870 novos casos de câncer no Sistema Nervoso Central em homens, e 5.220 em mulheres. O número pode não ser alto comparado com outros tipos de cânceres que fazem vítimas no Brasil, mas ainda assim é relevante, tendo em vista que metade dos tumores cerebrais são Glioblastomas, que são um subtipo de astrocitoma de extrema agressividade.

O Glioblastoma é conhecido pela sua alta letalidade, e corresponde a cerca de metade dos tumores cerebrais. Ele se caracteriza por estimular a angiogênese, desativar microglia e macrófagos, alterar a matriz celular para facilitar invasão, recrutar células do sistema imune inato para dar suporte ao seu crescimento e suprime a resposta do sistema imune adaptativo (BROEKMAN et al., 2018). O tratamento convencional do Glioblastoma se baseia em ressecção cirúrgica quando possível e necessário, quimioterapia com temozolomida e radioterapia. Essa estratégia não é, necessariamente, a que dá uma sobrevida ao paciente, muito menos uma sobrevivência livre de progressão. Essa estratégia terapêutica não tem alteração há 20 anos (BROEKMAN et al., 2018), o que é preocupante. Visto isso, surgiram opções de terapia adjuvante, como a terapia antiangiogênica, a dieta cetogênica e o uso de Álcool Perílico (AP).

O AP é um lipídio extraído de óleos essenciais de plantas, e atua inibindo a proliferação de células anormais sem destruir as propriedades das células normais. A molécula do AP se acopla à membrana celular de forma essencialmente física. Desse modo, parece importante considerar um mecanismo da interação do AP em dois passos: o primeiro envolveria a partição do monoterpene na membrana e o segundo, a sua orientação e difusão lateral para ligação eventual a um dado receptor, possivelmente via acoplamento fraco (DE CUYPER e BULTE, 2000). O tipo de potencial de membrana que nos importa é o potencial dipolo elétrico, que é um potencial da membrana interna, gerado a partir de componentes dipolares dos fosfolipídios e interface com a água. De acordo com estudos, o AP modifica significativamente o potencial de

membrana dipolo elétrico (DA FONSECA et al., 2016). Esse experimento mostrou que todas as moléculas do AP comprometem a estrutura e o transporte dinâmico quando se distribuem na interface lipídio-água, o que altera a fluidez da bicamada das células transformadas. Como o potencial dipolo da membrana é modificado, pode haver interação direta com a RAS, o que pode influenciar na progressão tumoral e alterar a sua atividade funcional (DA FONSECA et al., 2016).

Neste trabalho serão apresentados alguns resultados do estudo de pesquisa clínica, referente à estratégia terapêutica da administração intranasal do monoterpeno álcool perílico (AP) em pacientes com glioma recidivo. Posteriormente, serão apresentados dados clínicos das avaliações com pacientes que utilizaram o Álcool Perílico como quimioterápico a longo prazo, discutindo o mecanismo de ação do fármaco e a eficácia do uso como tratamento adjuvante.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho é uma revisão bibliográfica qualitativa. Foi feito contato com o Doutor Clóvis, da UFF, que atualmente é o responsável pela pesquisa feita com o Álcool Perílico, e o mesmo enviou 25 artigos e um livro para consulta. Além disso, foram selecionados mais 15 artigos de outros pesquisadores para complementar o material. Os anos de referência para todos os artigos foram no período de 2000 a 2020. A seleção foi feita de acordo com o título e o resumo do artigo. A exclusão foi realizada nos artigos que não correspondiam ao que se era procurado, que eram: a utilização do álcool perílico como tratamento ao câncer, características únicas do glioblastoma, estratégias terapêuticas para combater o câncer, incidência do câncer na atualidade e experimentos em animais. Após a exclusão, ficaram 6 artigos de outros pesquisadores e 23 artigos do Doutor Clóvis. A predominância dos artigos do Doutor Clóvis se deve ao fato de que a terapia feita de forma inalatória é feita majoritariamente no Brasil, realizados sob a tutela do Doutor Clóvis, o que deixa uma escassez na variedade de autores.

3 RESULTADOS

Desde 2005, o AP vem sendo pesquisado e utilizado como tratamento adjuvante no Brasil, principalmente no Rio de Janeiro, onde a pesquisa é realizada há mais tempo. O Doutor Clóvis da Fonseca, professor e pesquisador da UFF, é o responsável pela pesquisa e tratamento dos pacientes. Como sugerido através de hipóteses, o AP modifica significativamente o potencial de membrana dipolo elétrico (DA FONSECA et al., 2016). Esse experimento mostrou que todas as moléculas do AP comprometem a estrutura e o transporte dinâmico quando se distribuem na interface lipídio-água, o que altera a fluidez da bicamada das células transformadas (Figura 1). Como o potencial dipolo da membrana é modificado, pode haver interação direta com a RAS, o que pode influenciar na progressão tumoral e alterar a sua atividade funcional (DA FONSECA et al., 2016).

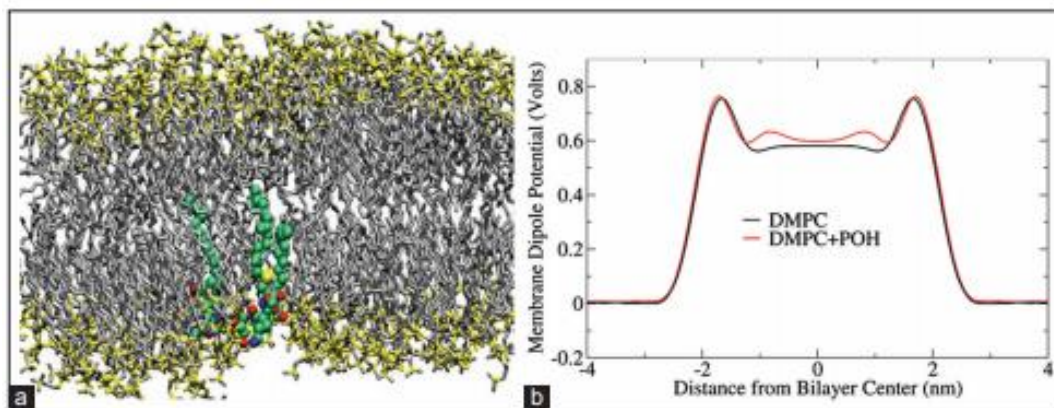


Figura 1: (a) uma foto de uma simulação de uma proteína Ras ancorada na bicamada lipídica. (b) O potencial dipolo através da bicamada lipídica na presença e na ausência do álcool perílico. O potencial foi simetrizado em torno do centro da bicamada para corrigir flutuações da tradução em massa do centro de massa da bicamada lipídica durante a simulação (DA FONSECA et al., 2016).

Em 2012, através de experimentos, foi confirmado que o AP é citotóxico às células do glioma que são resistentes e sensíveis à Temozolomida (CHO et al., 2012). Foi testado o impacto do AP nessas células utilizando 3 diferentes linhagens de celulares de glioma tipo selvagem e resistente (U251, U87 e LN229), e a linhagem humana de glioma T98G que é conhecido por ser resistente a temozolomida. Os resultados mostraram que o IC50 de todas as linhagens aumentou, levando a confirmação da citotoxicidade do AP (Figura 2).

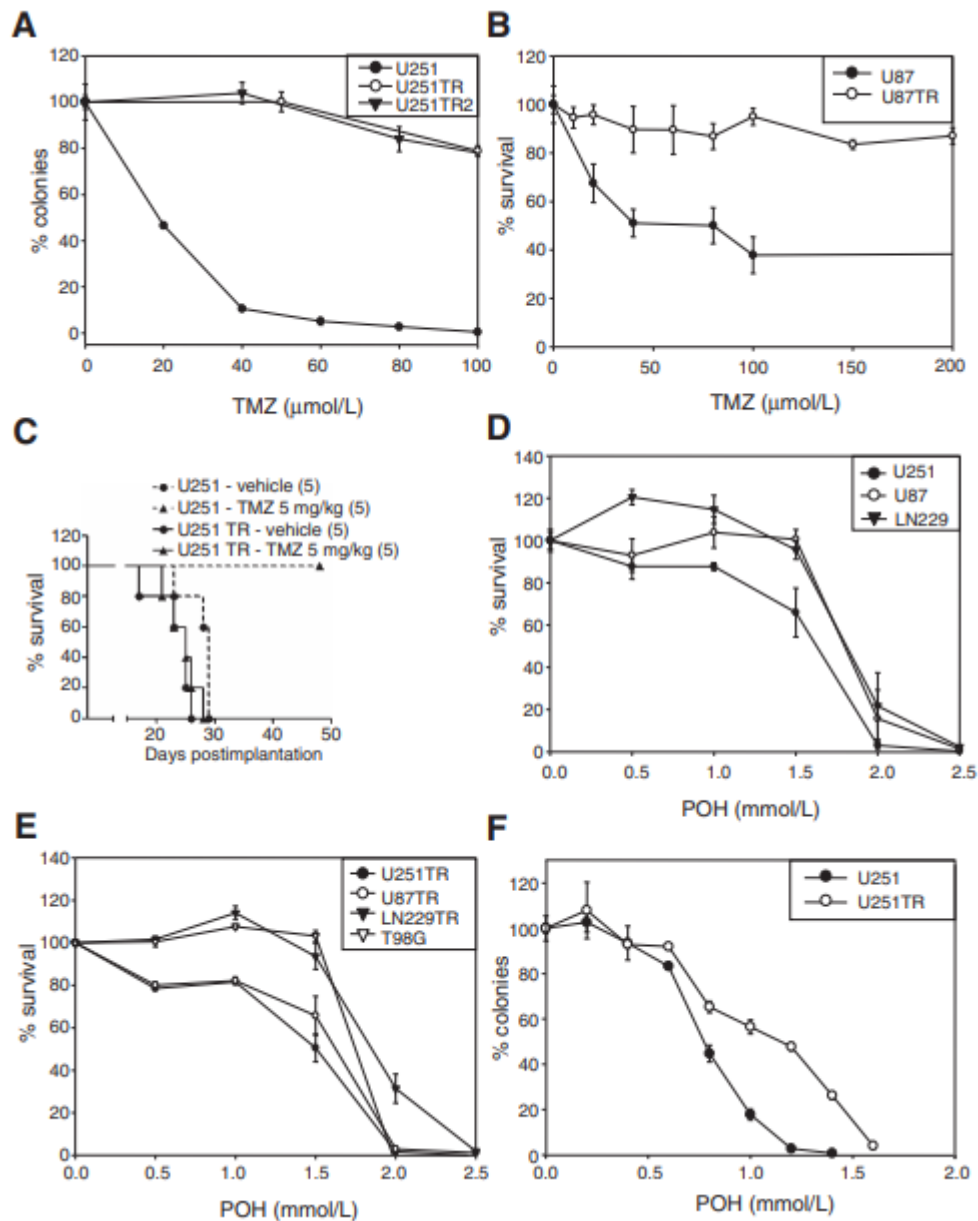


Figura 2: Células do Glioblastoma são resistentes á temozolomida *in vitro* e *in vivo*, e sensíveis ao Álcool Perílico. (A) U251 sensível (U251) e duas U251 TMZ-resistente linhagens de células (U251TR, U251TR2) foram tratadas com temozolomida (0-100 mmol/L) por 48 horas e depois foi analisada a resposta a temozolomida utilizando o CFA após 12 dias. (B) As linhagens U87 sensível (U87) e U87 resistentes (U87TR) foram tratadas com temozolomida (0-200 mmol/L) e testada a resposta a temozolomida usando a análise de MTT. Os dados são apresentados como porcentagem de células tratadas do controle. (C) Células U251 TMZ-resistente e TMZ-sensível foram implantadas intracranialmente em ratos. Após 7 dias, os ratos foram separados em grupos e tratados como indicado. O grupo controle e TMZ (5mg/kg) tiveram administração oral em um ciclo de 7 dias com/sem. Sobrevivência foi documentada. (D) Linhagens de célula de glioma humano U251, U87 e LN229 foram tratadas com Álcool Perílico (0.5-2.5 mmol/L) por 48 horas, e depois foram testadas para viabilidade pelo método MTT. (E) Quatro linhagens de célula TMZ-resistente (U251TR, U87TR, LN229TR e T98G) foram tratadas com Álcool Perílico (0.5-2.5 mmol/L) por 48 horas e analisada a viabilidade pelo método MTT. (F) Células de Glioma TMZ-sensíveis (U251) e TMZ-resistente (U251TR) foram tratados com Álcool Perílico (0.5-2.5 mmol/L) por 48 horas, e analisado 12 dias depois por CFA. Os dados são apresentados como porcentagem de células tratadas do controle (CHO et al., 2012).

Em um outro teste, foi verificado que a inalação do AP reduz o crescimento do tumor. Nesse teste foram usados modelos *in vivo*, sendo eles roedores. Foi implantado células de glioma U251 temozolomida-resistente intracranialmente em 5 grupos: 1 controle e os outros 4 com diferentes concentrações de AP no tratamento. O AP foi ministrado dia sim/dia não ou a temozolomida por 1 semana sim/1 semana não, e os medicamentos nunca foram ministrados juntos, fazendo um acompanhamento por imagem semanal, onde os que utilizaram o álcool como tratamento tiveram uma sobrevida maior (Figura 3). Os tumores que foram tratados com o álcool perílico também foram avaliados para apoptose. O grupo que usou o álcool apresentou mais células apoptóticas do que o grupo controle (Figura 4).

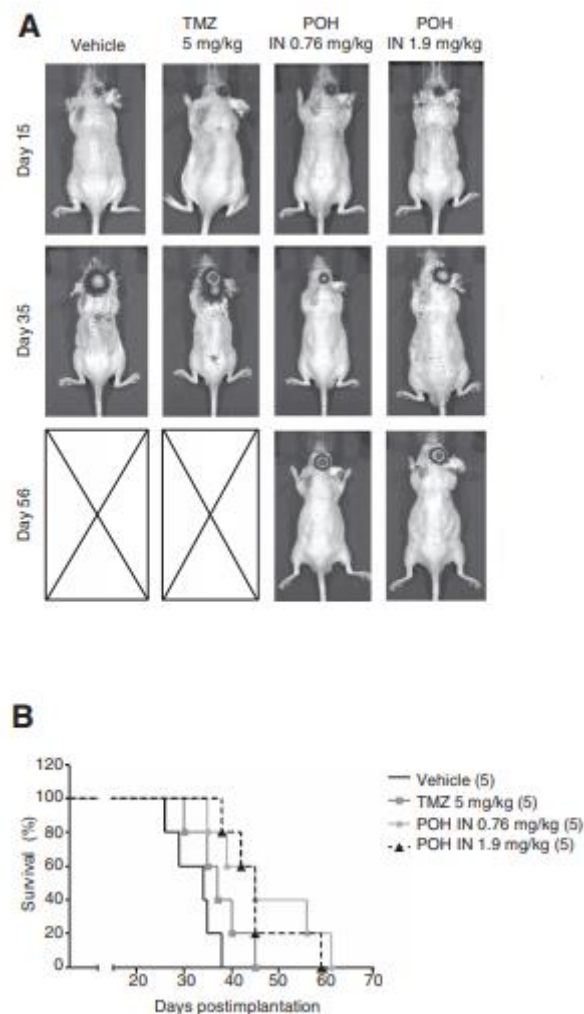


Figura 3: A administração intranasal do Álcool Perílico atrasa o crescimento do tumor. (A) Foi implantado nos animais células de glioma TMZ-resistentes (U251TR), e o tratamento foi iniciado após 7

dias. Foi dado aos animais o controle, Álcool Perílico intranasal (AP IN) 0.76 mg/kg, AP IN 1.9 mg/kg, ou temozolomida 5 mg/kg oralmente. Foi feita imagem dos tumores nos dias 15, 35 e 56. (B) A curva de sobrevivência mostrou diferenças significantes entre o grupo controle comparado com o intranasal 0.76 mg/kg ($P < 0.009$) e o intranasal 1.9 mg/kg ($P < 0.004$) (CHO et al., 2012).

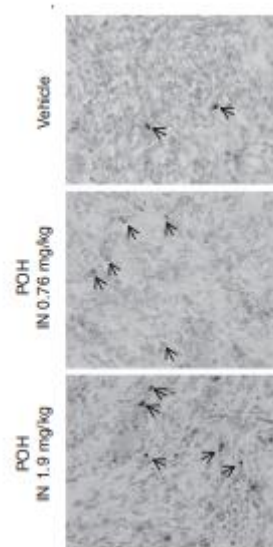


Figura 4: Seções de tumor foram manchadas para células apoptóticas usando o kit de ensaio TUNEL. Flechas indicam células passando por apoptose (CHO et al., 2012).

Para observar a eficácia do álcool, foi feito um estudo de caso (DA FONSECA et al., 2016) onde pôde ser avaliado a interação dinâmica da bicamada lipídica com o AP através de imagens de ressonância magnética de 2 pacientes diferentes (Figura 5). O primeiro (a), teve uma redução no tamanho do tumor após 3 anos (b) e 6 anos (c), utilizando o tratamento intranasal com o AP, em comparação com a primeira imagem. Por outro lado, comparado com a primeira imagem (d), o segundo paciente manteve uma estabilidade da doença após 3 anos (e) e 5 anos (f) utilizando o tratamento intranasal de álcool perílico.

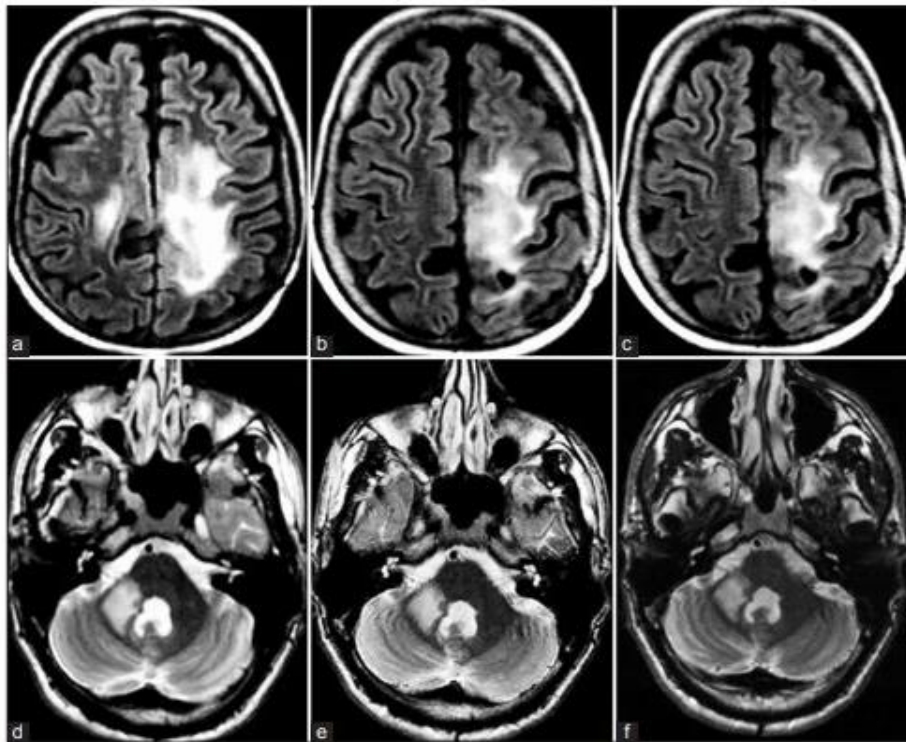


Figura 5: Imagens de Ressonância Magnética de pacientes com glioma de baixo grau sob tratamento com álcool perfílico intranasal. Um paciente apresentou redução no tamanho do tumor após 3 anos (b) e 6 anos (c) de tratamento com o álcool perfílico em comparação com a imagem obtida antes do tratamento (a). Inversamente, comparado com a primeira imagem de Ressonância Magnética (d) o segundo paciente manteve a doença estabilizada após 3 anos (e) e 5 anos (f) de tratamento com o álcool perfílico (DA FONSECA et al., 2016).

Em outros estudos, foi-se hipotetizado que a dieta cetogênica ajuda a controlar o Glioblastoma pois a hipoglicemia oferece um ambiente favorável ao tumor (SANTOS J.G. et al., 2018). Com essa informação, foram feitos testes em um total de 32 pacientes, em que 17 eram do grupo da dieta cetogênica. Um total de 17 pacientes completaram o estudo, sendo 9 do grupo da dieta. Após passados 3 meses de dieta foi percebido, através de imagens de ressonância magnética (figura 6), uma redução do tamanho do tumor e do edema, redução de requerimento de corticosteroides, uma melhora geral de condição e estabilidade neurológica em 7 de 9 pacientes. As imagens (A, C, E) são de antes do tratamento começar e as imagens (B, D, F) são após o tempo de 3 meses.

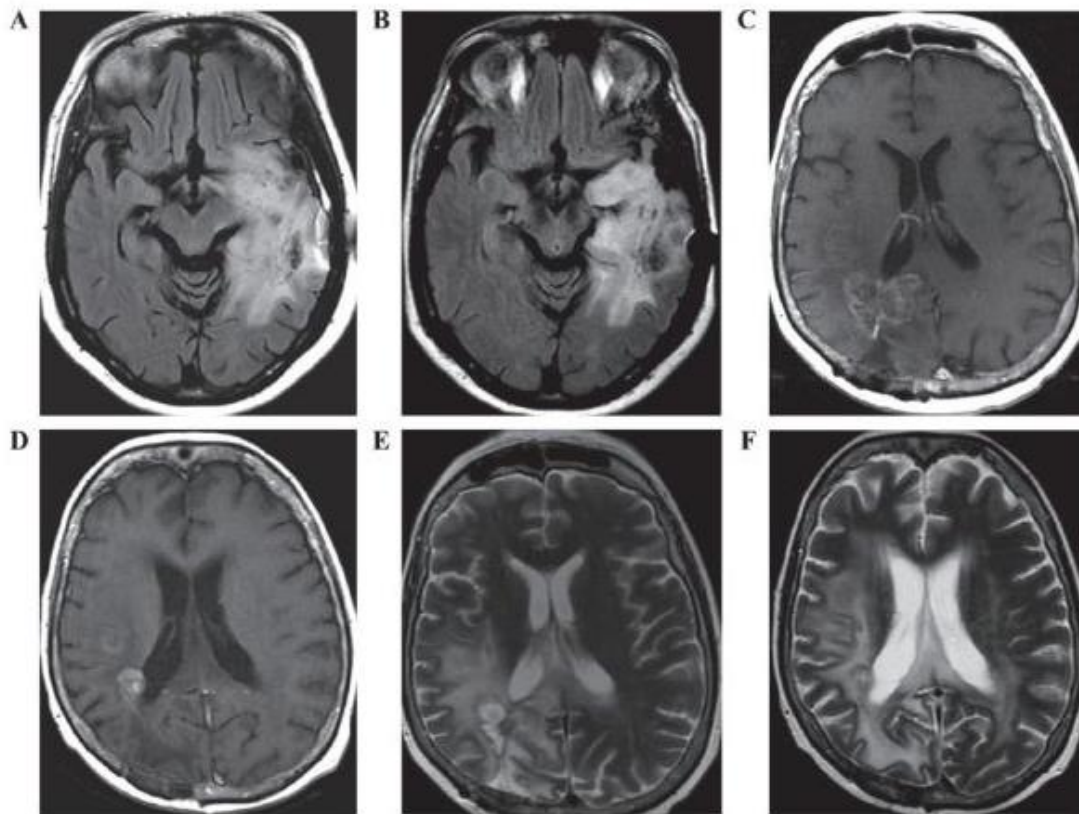


Figura 6: Imagens de Ressonância Magnética de 3 pacientes, com imagens antes (A, C, E) e depois do início (B, D, F) do tratamento. (A) Corte Axial mostra parte da expansiva lesão e do extensivo edema perilesional da região esquerda do lobo tempoparietal, que se estende até o pedunculo cerebral esquerdo. (B) Corte axial no controle mostra redução da dimensão da lesão. (C) Corte axial com contraste demonstra lesão com crescimento irregular e periférico e edema perilesional. (D) Corte axial com contraste do controle com redução do volume do tumor após a terapia. Mudanças pós-operatórias na correspondência. (E) Corte axial mostra uma lesão heterogênea com área hiperintensa. (F) Corte axial do controle mostra redução nas dimensões da lesão heterogênea com um edema perilesional extenso. Artefato de suscetibilidade magnética por biópsia anterior (SANTOS J.G. et al., 2018).

Em um estudo de caso mais recente, foi combinada uma dieta de baixo carboidrato com a inalação de AP 4 vezes ao dia (DA FONSECA et al., 2020), sendo uma paciente de 26 anos com um Glioblastoma bem grande (Figura 7). A imagem (A) é do diagnóstico em setembro de 2013. Em 2014, foi tirada a imagem (B), após o tratamento com temozolomida ser suspenso por reações adversas da paciente. Na imagem (C), feita em setembro de 2019, foi vista uma redução no tamanho do tumor após 5 anos de de uma dieta de baixo carboidrato juntamente com a inalação de álcool perílico. Em (D), um exame feito com contraste em janeiro de 2020, a lesão persiste com as mesmas dimensões, porém o realce com o contraste é menos homogêneo.

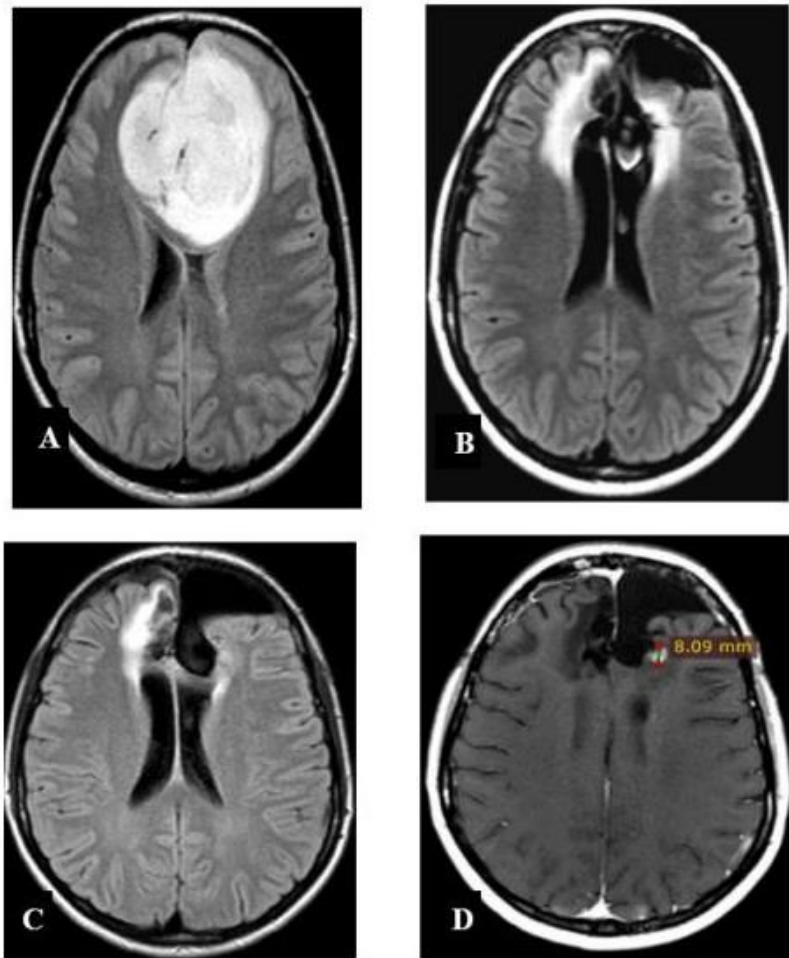


Figura 5: Ressonância Magnética Cerebral. Em A, o exame do diagnóstico em Setembro de 2013, mostra uma massa frontal definida que comprime o corpo caloso, medindo aproximadamente 6.1 x 5.7 cm. Em B, um exame de retorno foi feito em Agosto de 2014, quando o tratamento com temozolomida foi retirado. Em C, foi feito um exame em Setembro de 2019 que mostrou redução do tumor depois de 5 anos de dieta com baixo carboidrato combinado com Álcool Perílico intranasal. Em D, um exame de retorno feito em Janeiro de 2020, a lesão permanece com as mesmas dimensões, mas o contraste da área é menos homogêneo (DA FONSECA et al., 2020).

Para verificar se o AP realmente pode mudar o curso da doença aumentando a sobrevida do paciente, foi feita uma comparação entre um grupo que estava sendo tratado com o AP e um grupo que estava recebendo somente suporte de cuidado (DA FONSECA et al., 2010). O estudo mostrou que os pacientes que utilizaram o medicamento apresentaram 5.9 meses de sobrevida comparado com 2.3 meses (figura 8a). Foi feito também uma comparação entre glioblastomas primários e secundários, com os pacientes também utilizando o álcool perílico, mostrou uma diferença significativa na sobrevida dos pacientes com glioblastoma secundário (figura 8b). Observaram também uma grande diferença na sobrevida do paciente baseado na localização do tumor. Pacientes

com tumor mais interno tiveram uma sobrevida significativamente maior em relação aos pacientes com tumor em região lobar (figura 8c).

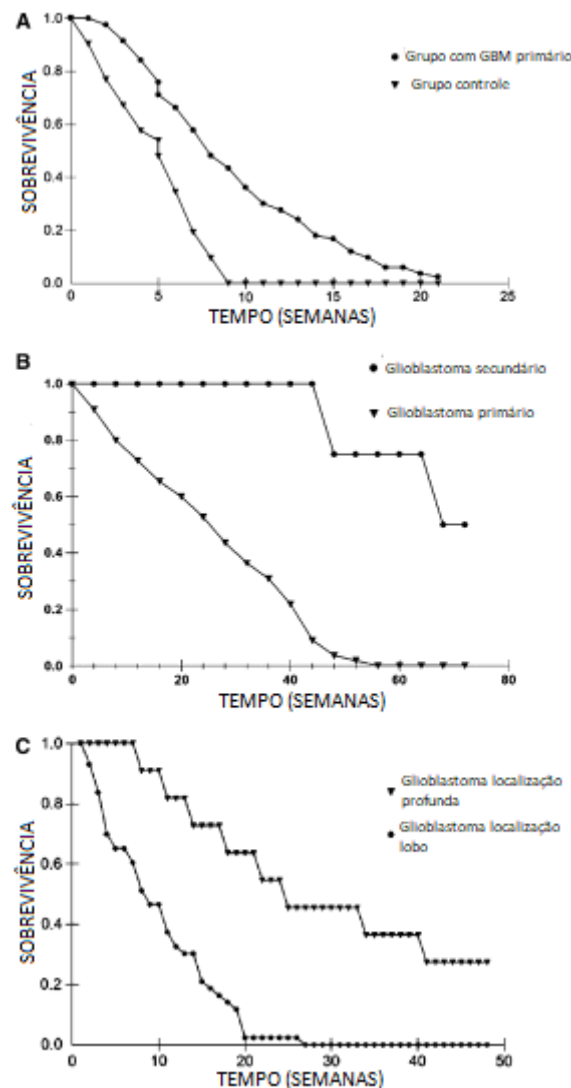


Figura 8: (A) Kaplan-Meier mostra uma diferença significativa ($P < 0.0001$) na sobrevida geral com glioblastoma recidivo tratado com álcool perílico e o grupo controle. (B) Diferença ($P < 0.0366$) na taxa de sobrevivência com glioblastoma recidivo primário e secundário sob o tratamento de álcool perílico intranasal. (C) Pacientes com glioblastoma recidivo sob tratamento com álcool perílico intranasal de acordo com a localização do tumor ($P < 0.0001$) (DA FONSECA et al., 2010).

4 DISCUSSÃO

O AP pode se tornar um quimioterápico muito utilizado no futuro se nos basearmos nos achados clínicos que diversos pesquisadores obtiveram. Um dos fatores importantes para isso seria o fato de o álcool poder interagir com as proteínas

Ras, alterando a sua forma funcional. Ao fazer isso, ele influencia diretamente a progressão tumoral, visto que a proteína, na sua forma ativa, induz a proliferação celular e resistência à apoptose. A Ras sempre foi muito estudada como alvo terapêutico, e esse achado do álcool perílico pode constituir um alvo importante para drogas, como a Proteína G, a proteína PKC e as proteínas de choque térmico (DA FONSECA et al., 2016).

Os achados clínicos foram muito otimistas, tanto em primeiro Glioblastoma como em Recidivo. Não há uma atualização na forma de combate ao Glioblastoma em 20 anos, e a Temozolomida, apesar de eficiente, apresenta muitos efeitos adversos no paciente. O AP, em primeiros testes, foi padronizado o uso de 6 em 6 horas e com uma concentração maior do que a atual, o que apresentou tosse e um pouco de sangramento nos pacientes. Após esses casos, foi padronizado o uso de 4 em 4 horas com uma concentração menor, e sendo feito o uso de 4 vezes ao dia. Isso fez com que os pacientes não apresentassem mais efeitos adversos (DA FONSECA et al., 2010).

A inalação também se mostrou um fator importantíssimo, e foi escolhido através de muito estudo. Como a ação precisava ser rápida e eficaz, tendo uma boa biodisponibilidade, a inalação foi o melhor meio encontrado, pois passa mais facilmente pela Barreira Hemato-Encefálica. Além disso, aliou-se a facilidade do paciente ao usar o medicamento, pois ele não precisa, necessariamente, se deslocar a uma clínica oncológica para realizar o tratamento. O fato de não ser invasivo também foi importante. Todos esses fatores fizeram com que a aceitação dos pacientes fosse alta, visto que a quimioterapia já os deixa fracos e cansados. (CHO et al., 2012).

O Glioblastoma tem, como característica, uma densidade muito alta de células intratumorais, o que fez com que mudassem a direção do alvo terapêutico, que foi o ponto de partida para a escolha da inalação como meio de utilização do álcool perílico. Essa escolha foi acertada, visto que a abordagem quimioterápica nasal se mostrou eficaz para atingir essas células mais intratumorais, e não apresentou efeitos secundários sistêmicos. A inalação de longo prazo também não mostrou toxicidade, e ainda mostrou um benefício do uso por muito tempo, que é o fato de que a ação anti-inflamatória do AP reduz o edema no parênquima cerebral (DA FONSECA et al., 2012).

O AP também se mostrou um fármaco interessante e promissor no futuro, pois os achados clínicos foram positivos. Nos casos apresentados, notou-se uma redução considerável no tamanho dos tumores, o que é um fato muito importante, pois o Glioblastoma é um tumor muito infiltrativo e que se espalha rapidamente, tendo um crescimento exacerbado em pouco tempo. Nos pacientes que não tiveram uma redução no tumor, o mesmo foi estabilizado. Ainda assim, nesses casos, esse é um prognóstico positivo, visto que aumenta a qualidade de vida do paciente e também nos dá uma sobrevivência livre de progressão (DA FONSECA et al., 2010).

A dieta cetogênica também se mostrou um tratamento adjuvante interessante, pois o Glioblastoma cresce mais rápido em um ambiente com mais açúcar. Ao adotar a dieta, o meio extracelular se torna menos energético para o tumor, ajudando a estabilizar o crescimento dele. Ao se juntar a dieta cetogênica com o álcool perílico, obteve-se um achado interessante, mostrando que a diminuição de nutrientes para o crescimento do tumor juntamente com a ação anti-inflamatória e indução da apoptose do álcool é uma estratégia interessante para ser estudada (SANTOS J.G. et al., 2018).

5 CONCLUSÃO

A utilização do AP se mostrou promissora e eficaz, trazendo-o à vista dos pesquisadores brasileiros. A alta aceitação dos pacientes, a não toxicidade mesmo em longos usos do medicamento e os resultados clínicos, como ressonância magnética, serviram como uma boa base para colocar o AP como um quimioterápico adjuvante muito promissor e efetivo. Ainda é necessário mais estudos e mais casos clínicos para aumentar a relevância e estudar mais formas de se aumentar a atividade dele no Glioblastoma, fazendo com que se torne, um dia, um quimioterápico tradicional.

.

REFERÊNCIAS

- BROEKMAN ML, MAAS SLN, ABELS ER, MEMPELI TR, KRICHEVSKY AM, BREAKEFIELD XO. Multidimensional communication in the microenvirons of glioblastoma. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(8):482-495. doi:10.1038/s41582-018-0025-8
- BENFIELD, J.; MUSTO, A. Intranasal Therapy to Stop Status Epilepticus in Prehospital Settings. *Drugs R D*. 2017.
- Cho HY, Wang W, Jhaveri N, Torres S, Tseng J, Leong MN, et al. Perillyl alcohol for the treatment of temozolomide-resistant gliomas. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2462–72
- Da Fonseca, C. O., Simão, M., Lins, I. R., Caetano, R. O., Futuro, D., & Quirico-Santos, T. (2011). Efficacy of monoterpene perillyl alcohol upon survival rate of patients with recurrent glioblastoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 137(2), 287–293. <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0873-0>
- DA FONSECA, C. O. et al. Perillyl alcohol: Dynamic interactions with the lipid bilayer and implications for long-term inhalational chemotherapy for gliomas. *Surg Neurol Int*. n. 7, p. 1, 2016.
- Da Fonseca, C. O., Linden, R., Futuro, D., Gattass, C. R., & Quirico-Santos, T. (2008). Ras pathway activation in gliomas: a strategic target for intranasal administration of perillyl alcohol. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 56(4), 267–276.
- DE CUYPER, M.; BULTE, J. W. Preparation and Characterization of a Phospholipid Membrane-Bound Tetrapeptide That Correspond to the C-Terminus of the Gastrin/Cholecystokinin Hormone Family. *J Colloid Interface Sci*. n. 227, p. 421-426, 2000.
- EFANOV, A. A. et al. Investigation of the Relationship Between Radiation Dose and Gene Mutations and Fusions in Post-Chernobyl Thyroid Cancer. *J Natl Cancer Inst*. n. 4, 2017.
- FIDLER, M. M. et al., Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20-39 years worldwide in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. n. 12, p. 1579-1589, 2017.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. n. 144, p. 646-674, 2011.

Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas de Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em 12 abr. 2020.

Instituto Nacional de Câncer. Entrevista Rede Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//entrevista-rede-cancer-19.pdf>. Acesso em 12 abr. 2020.

MAJIDINIA, M.; YOUSEFI, B. DNA damage response regulation by microRNAs as a therapeutic target in cancer. *DNA Repair*. n. 47, p. 1-11, 2016.

Organização das Nações Unidas Brasil. OMS: câncer mata 8,8 milhões de pessoas anualmente no mundo. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/oms-cancer-mata-88-milhoes-de-pessoas-anualmente-no-mundo/>. Acesso em: 15 mar. 2020.

Santos, J. G., Da Cruz, W., Schöenthal, A. H., Salazar, M. D., Fontes, C., Quirico-Santos, T., & Da Fonseca, C. O. (2018). Efficacy of a ketogenic diet with concomitant intranasal perillyl alcohol as a novel strategy for the therapy of recurrent glioblastoma. *Oncology letters*, 15(1), 1263–1270.

Santos, Juliana & Cruz, Maria & Schonthal, Axel & Asvolinsque, Cristina & Fontes, Pantaleão & Quirico-Santos, Thereza & Fonseca, Clovis & Orlando, Clovis. (2020). Journal of Surgery Case Report and Literature Review Benefit of Long-Term Adjunctive Low-Carbohydrate Diet with Intranasal Perillyl Alcohol Therapy in the Progression-Free Survival of a Patient with Glioblastoma: A Case Report and Literature Review. *The Journal of Surgery*. 05;. 10.29011/2575-9760.001292.