



Um panorama sobre veículos controladores da entrega de medicamentos no tratamento do câncer

Willian Demos, Anelise Maria Regiani e Ricardo Ferreira Affeldt

O câncer é um conjunto de doenças com um aumento significativo do número de casos nos últimos anos. Milhões de pessoas ao longo do globo terrestre vivem com a doença ou já enfrentou/enfrentará o câncer em algum momento da vida de forma direta ou indireta. Atualmente o tratamento com efeitos mais significativos é a quimioterapia, porém, apresenta diversos efeitos colaterais ao indivíduo submetido à ela. Baseado nisso, diversos estudos são realizados para o desenvolvimento de técnicas que combatam o câncer de maneira eficaz, sem apresentar muitos efeitos colaterais ou até mesmo nenhum. O presente artigo busca apresentar um estudo realizado por pesquisadores da China para a aplicação de compostos do tipo macrociclos pilararenos em sistema de administração de fármacos no combate ao câncer, de forma que o conhecimento científico envolvido possa ser compreendido por docentes e estudantes de química em processos de ensino e aprendizagem em nível médio.

► pilarareno, sistema de administração de fármacos, câncer ◀

Recebido em 20/04/2020, aceito em 11/06/2020

Paralelamente ao crescimento e desenvolvimento de pesquisas na área de química, tem-se o crescimento de números de diagnósticos de pessoas com câncer, não havendo, entretanto, relação direta entre ambos. Segundo o Instituto Nacional do Câncer – INCA, o câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado de células, bem como a invasão destas em tecidos e órgãos sadios, levando à formação de tumores (INCA, 2020). Ainda, segundo um levantamento feito em 2018 pela OMS, até 2040, 29 milhões de pessoas serão diagnosticadas com alguma variação dessa doença, sendo 998 mil casos no Brasil (SEGS, 2020). Dentre todos os tratamentos existentes, a quimioterapia se mostra a mais usada (Chabner e Roberts, 2005; Kasi e, Grothey, 2016), porém apresenta algumas desvantagens como a alta toxicidade dos medicamentos em células não cancerígenas e baixa

Segundo o Instituto Nacional do Câncer – INCA, o câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado de células, bem como a invasão destas em tecidos e órgãos sadios, levando à formação de tumores.

solubilidade em meio aquoso, bem como efeitos colaterais severos em pessoas submetidas ao tratamento (Love *et al*, 1989; Corrie, 2008; Alcindor e Beauger, 2011). Baseado nisso, cada vez mais estudos vêm sendo desenvolvidos utilizando o denominado *Drug Delivery Sistem*– DDS – (ou sistema de administração de fármacos, em português), que apresenta certas vantagens, como atuação diretamente na célula cancerígena, maior eficiência, diminuição da toxicidade dos medicamentos em células saudáveis e aumento da biodisponibilidade do medicamento (Chen *et al*, 2013; Davis *et al*, 2008; Lim *et al*, 2015).

Com a intenção de contribuir com a educação científica escolar e compreendendo que as pessoas precisam do conhecimento construído pela ciência para se posicionarem e atuarem como cidadãos, o presente artigo busca descrever o funcionamento de um sistema DDS publicado por Zhou *et al*, ano de 2017. As considerações aqui apontadas foram elaboradas tendo em vista alcançar principalmente professores e estudantes de química em nível médio. Para

A seção “Atualidades em Química” procura apresentar assuntos que mostrem como a Química é uma ciência viva, seja com relação a novas descobertas, seja no que diz respeito à sempre necessária revisão de conceitos.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons

Quím. nova esc. – São Paulo-SP, BR
Vol. XX, N° YY, p. xxx, MÊS 2021

isso, foram utilizadas técnicas da transposição didática (Chevalard, 1998) para a divulgação científica (Marandino, 2014). Ou seja, foram realizadas simplificações de termos científicos e criação de esquemas e figuras. Desta forma, o conhecimento produzido por um grupo de cientistas pode se tornar acessível para uso em contexto de ensino e aprendizagem escolar.

Pilararenos como DDS

De maneira geral, o DDS é composto por (i) um fármaco (um princípio ativo) ou um pró-fármaco (uma forma inativa do fármaco necessário para o tratamento, que é posteriormente ativado quando na célula cancerígena); e (ii) uma unidade de direcionamento, que pode ou envolver o fármaco (via interações intermoleculares), em sua forma ativa ou inativa, ou se ligar a ele (via ligações covalentes) por meio de uma molécula ligante para transportar o medicamento para o interior da célula alvo. No interior da célula cancerígena há a liberação do medicamento por estímulos do próprio ambiente específico desse tipo de célula (através da ação de enzimas, alterações do pH ou reações de óxido-redução, por exemplo) ou algum estímulo externo, como a aplicação de luz (com determinado comprimento de onda) no paciente em tratamento (Yu *et al.*, 2015).

Um exemplo de DDS que vem sendo amplamente pesquisado, é o macrociclo Pillar[n]areno. Sintetizados em 2008 por Ogoshi *et al.*, os Pillar[n]arenos (PA's) são formados a partir da repetição de 5 a 10 unidades (indicadas pelo índice *n*) de hidroquinonas (benzeno-1,4-diol, segundo a IUPAC), representadas na Figura 1a. Essas hidroquinonas são então ligadas por grupos metileno – pontes metileno – nas posições *para* (quando dois substituintes em um anel benzeno estão nas posições 1 e 4), representadas na Figura 1b (Ogoshi *et al.*, 2008). Na Figura 1c tem-se a representação da estrutura do PA. Para a melhor visualização da tridimensionalidade

pode-se sugerir a visita ao link https://drive.google.com/open?id=1p4_mH5pUfrBTc2xe0U_lhNafuLEQiBW.

Duas características bastante apreciadas nesses compostos são: (i) facilidade de funcionalização, isto é, a troca dos hidrogênios das hidroxilas por grupos mais complexos. Isso se dá principalmente pela diferença de eletronegatividade existente entre o oxigênio e o hidrogênio, o que resulta em uma ligação fortemente polarizada, tornando esse hidrogênio bastante lábil, em outras palavras, facilmente retirado da molécula; e (ii) por ser um macrociclo formado por anéis benzênicos, o seu interior está rico em elétrons π formando uma grande nuvem eletrônica que possibilita fortes interações não covalentes com outras moléculas, gerando a interação que chamamos de substrato – receptor (quando uma molécula – substrato, entra na cavidade do pilarareno – receptor, via interações não covalentes), análogo ao funcionamento de enzimas e receptores. (Chen *et al.*, 2017)

Outro aspecto que vem demonstrando bastante relevância no combate ao câncer é a utilização de compostos que contenham o átomo de selênio, que, por sua vez, apresenta atividade biológica (Wessjohann *et al.*, 2007; Shaaban *et al.*, 2014). Jacob Berzelius descobriu o selênio no século XIX (Boyd, 2011) porém, apenas em 1957 a sua atividade biológica sobre a inibição da necrose no fígado de ratos foi evidenciada em um estudo. (Schwarz e Foltz, 1957). A partir de então, o selênio vem sendo utilizado nos ramos da farmacoquímica. Trata-se de um elemento essencial ao organismo humano, estando presente na estrutura do aminoácido selenocisteína, fazendo parte de enzimas que atuam como antioxidantes e de enzimas que controlam os hormônios da tireoide, além de atuar como regenerador de outros importantes antioxidantes no corpo, como a Vitamina C (News Medical Life Sciences, 2020).

Uma fonte natural de selênio, cujo consumo pode permitir a manutenção da sua quantidade ideal no organismo humano (de acordo com a necessidade de cada organismo e

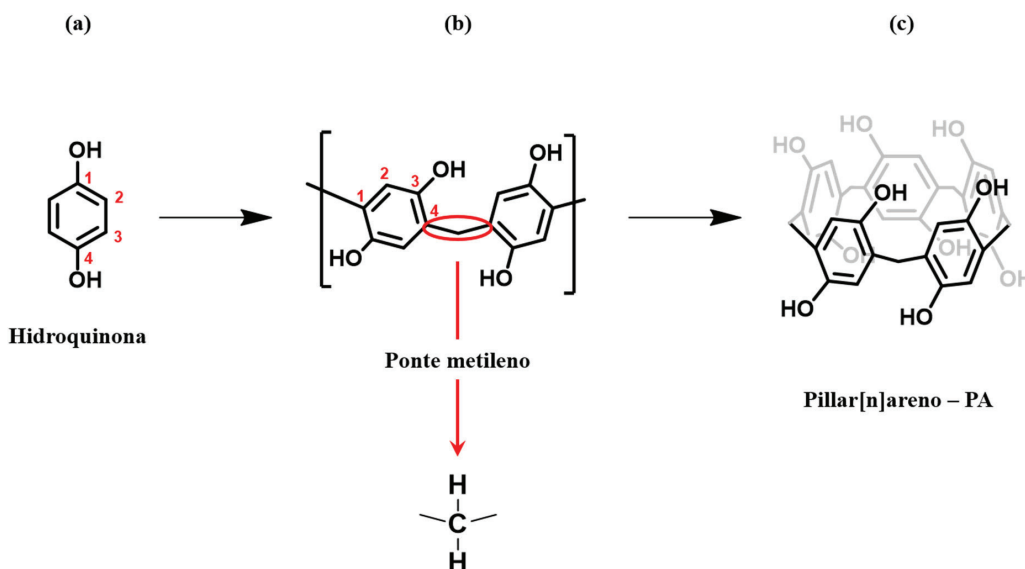


Figura 1: Representação da formação de uma molécula de Pilarareno. (Na figura c, a parte em negrito representa estar na frente da parte escrita em cinza, na tentativa de uma representação tridimensional).

segundo um profissional nutrólogo), é a Castanha do Brasil (*Bertholletia excelsa*). Uma única castanha pode apresentar até 120 µg de selênio, dependendo da sua massa. Sua principal produção ocorre na Floresta Amazônica, representado um dos principais produtos do extrativismo brasileiro, com recorde de produção em 2019, segundo a Agência Brasil (Agência Brasil, 2019).

Como resultado de sua afinidade eletrônica e seu raio atômico, os valores das energias de ligação entre átomos de selênio (Se – Se; 172 kJ mol⁻¹), entre átomos de carbono e selênio (C – Se; 244 kJ mol⁻¹) e entre átomos de carbono e oxigênio (C – O; 353,5 kJ mol⁻¹) mostram que as ligações covalentes envolvendo Se e C ou O possuem suscetibilidade a transformações por grupos redutores e oxidantes. Logo, compostos que contêm selênio caracterizam-se por serem facilmente desfeitos quando estimulados de maneira correta, podendo ser aplicados em DDS (Xu *et al*, 2013).

Inicialmente, os autores (Zhou *et al*, 2017) sintetizaram um pilarareno que consiste na substituição do hidrogênio das hidroxilas (–OH) por grupos selenetos (Figura 2). Nesses grupos seleneto, o selênio realiza duas ligações covalentes: uma com o carbono do grupo etil (ligado ao oxigênio) e outra com o carbono no anel aromático (benzeno). Sendo assim, segue a regra do octeto, realizando apenas as duas ligações previstas por sua distribuição eletrônica, o que acaba resultando em uma estrutura apolar, logo hidrofóbica.

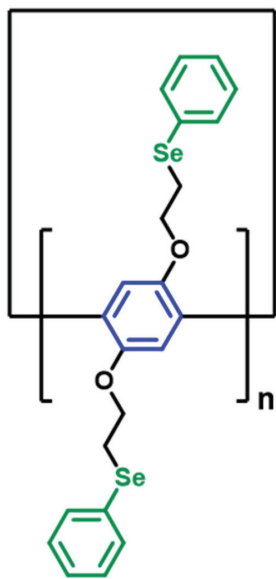


Figura 2: Estrutura do pilarareno com grupo seleneto¹.

¹O quadrado ao redor do anel benzênico representa a forma cíclica da molécula, evitando assim a necessidade de repetir todos os monômeros, que apresentam a mesma estrutura.

Como já mencionado anteriormente, devido à propriedade de ter uma estrutura dinâmica frente a pequenos estímulos, os autores avaliaram o comportamento do PA com seleneto na presença de uma espécie oxidante. Logo, o seleneto foi oxidado à selenóxido (Figura 3), no qual o selênio faz uma dupla ligação com o oxigênio, além das duas covalentes previstas. Isso acontece porque o selênio é um elemento

do terceiro período da tabela periódica, ou seja, apresenta orbitais *d* na camada de valência. Este fato permite a acomodação de mais de oito elétrons na camada de valência, fenômeno conhecido como expansão do octeto, que pode ocorrer também no átomo de enxofre. Como consequência, é gerada uma estrutura com diferentes densidades eletrônicas ao redor do selênio, que por sua vez, leva a duas regiões de diferentes polaridades na estrutura do PA com selenóxido: (i) na região dos anéis aromáticos a molécula apresenta hidrofobicidade; (ii) nas pontas do PA, onde os selenóxidos se encontram, as diferentes densidades eletrônicas fazem com que esta parte da estrutura seja polar, portanto, hidrofílica.

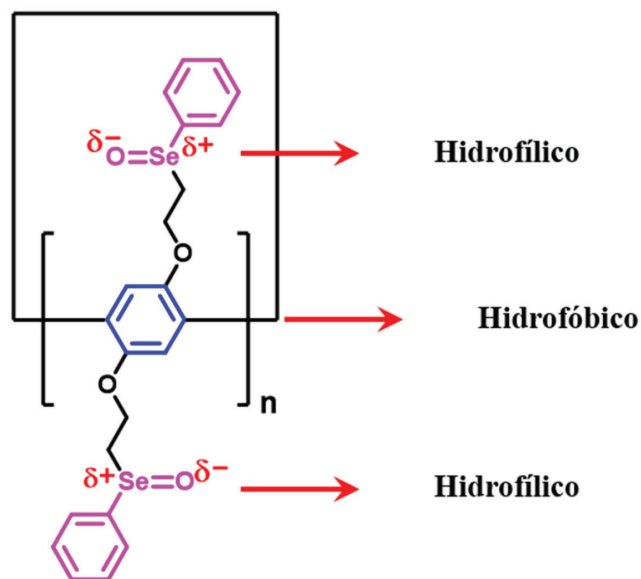


Figura 3: Estrutura do pilarareno com selenóxido.

Segundo consta em outros trabalhos publicados por Kong *et al*, em 2010 e Ma *et al*, em 2016, as estruturas de seleneto e selenóxido sofrem uma transformação reversível. Logo, é possível obter as estruturas de seleneto e selenóxido, apenas adicionando oxidantes ou redutores no meio reacional, como em um equilíbrio químico. Baseado nessa reversibilidade, os autores adicionaram uma espécie redutora para transformar o selenóxido em seleneto, obtendo novamente a estrutura de PA com seleneto.

Porém, outro problema viria pela frente: como formar um DDS eficiente utilizando essa reversibilidade entre seleneto e selenóxido? A resposta veio de maneira simples. Quando um composto, cuja estrutura apresenta uma região hidrofóbica e outra hidrofílica é colocado em meio aquoso, suas moléculas tendem a se organizar de uma maneira que apenas a parte polar fique em contato com a água. Dessa forma, um aglomerado esférico e estável é formado. Logo, quando o PA com selenóxido é adicionado em meio aquoso, ele forma um agregado esférico, como mostrado na Figura 4a. No caso do PA com selenóxido, que apresenta duas regiões polares, há a formação de um agregado com uma camada apolar (anéis aromáticos do PA) entre duas camadas polares (Figura 4b). Este aglomerado esférico se

assemelha à formação de micelas com moléculas do sabão (sais de ácidos graxos) quando em meio aquoso, onde as regiões carregadas organizam-se em direção do meio aquoso exterior, criando uma cavidade lipofílica rica em cadeias carbônicas apolares capazes de segregar as gorduras (Barbosa e Silva, 1995).

Se for feito um corte no agregado representado na Figura 4a, é possível ver que há uma região oca em seu interior (Figura 4b), que permite então a inserção de um medicamento no interior deste agregado, como por exemplo a Doxorubicina – DOX – (Figura 5), amplamente utilizada no tratamento do câncer.

Como mostrado na Figura 5, a DOX é anfifílica: apresenta em sua estrutura duas regiões hidrofílicas e uma região hidrofóbica. Como a região hidrofóbica acaba apresentando um tamanho mais significativo que as duas regiões hidrofílicas, a formação de ligações de hidrogênio não será suficiente para solubilizar o medicamento em água, o que explica assim sua baixíssima solubilidade em meio aquoso (0,26 mg/100 mL de água a 25°C) (Martins *et al*, 2013).

Entretanto, quando colocada em contato com uma espécie ou ambiente bastante polar, a DOX, apresenta a propriedade de formar uma micela (Figura 6), de modo a diminuir o contato da parte hidrofóbica com o meio polar. Baseado nesse princípio, quando houver a solubilização da DOX em meio aquoso, que contenha o agregado de PA de selenóxido, a tendência será que a micela de DOX seja inserida no seu interior (Figura 6). Mas como isso ocorre? Bom, tanto a superfície do agregado, quanto seu interior e o meio aquoso são polares, o que possibilitaria interações

com a micela de DOX via ligações de hidrogênio. Mas nesse caso é necessário levar em consideração a quantidade e a localização espacial dos grupos envolvidos nessas interações. O que queremos dizer com isso é: como dentro da esfera de agregado de PA com selenóxido os grupos (selenóxido) estão muito mais próximos em um pequeno espaço, as ligações de hidrogênio com a superfície da micela de DOX serão muito mais eficientes e intensas do que as ligações de hidrogênio formadas entre a micela e os grupos selenóxido presentes no exterior da esfera de agregado de PA com selenóxido ou com a água presente no meio externo.

Como a estrutura externa do agregado de PA e selenóxido também é polar, a esfera pode ser levada pela corrente sanguínea até a célula cancerígena. No momento que o agregado atingir a célula cancerígena e entrar em contato com um agente redutor presente nela ocorrerá a transformação dos grupos selenóxidos ligados ao PA em seleneto. Neste momento, o agregado esférico se desmanchará e a DOX contida em seu interior será liberada.

Considerações finais

Neste ensaio buscamos apresentar de forma acessível a professores e estudantes de química em nível médio o funcionamento de um sistema DDS proposto para o tratamento de câncer. Argumentamos que o uso de ilustrações em conjunto com termos menos complexos torna compreensível, no contexto escolar, o conhecimento científico produzido no contexto da descoberta e justificação (Chevallard, 1988) é legitimado pela comunidade científica por meio de sua

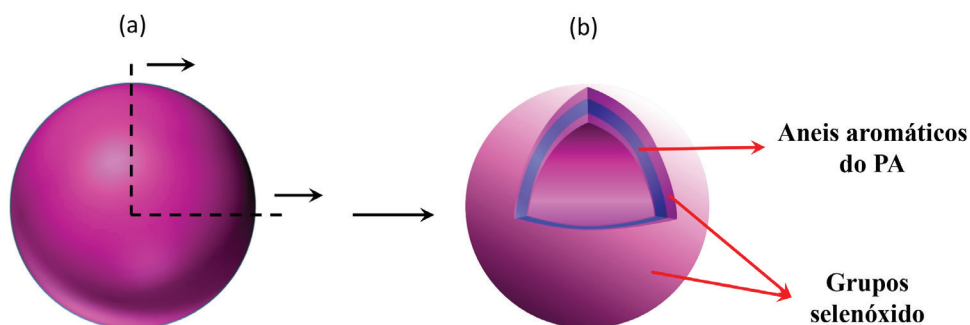


Figura 4: Estrutura esférica do agregado formado pelo PA com selenóxido e a representação de sua estrutura oca.

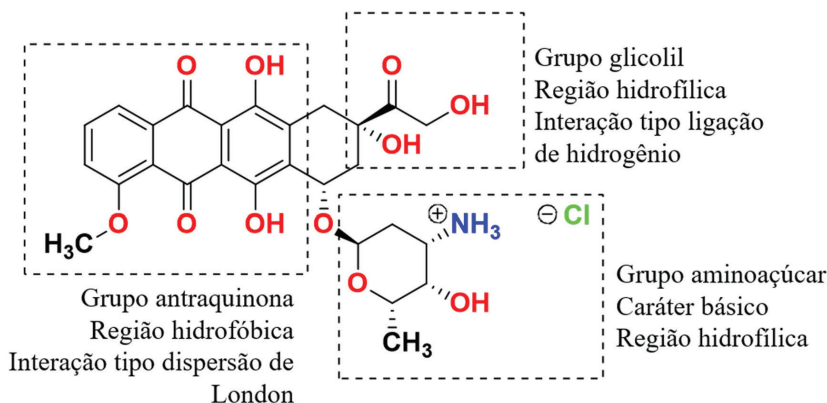


Figura 5: Estrutura do medicamento DOX utilizado no tratamento de combate ao câncer.

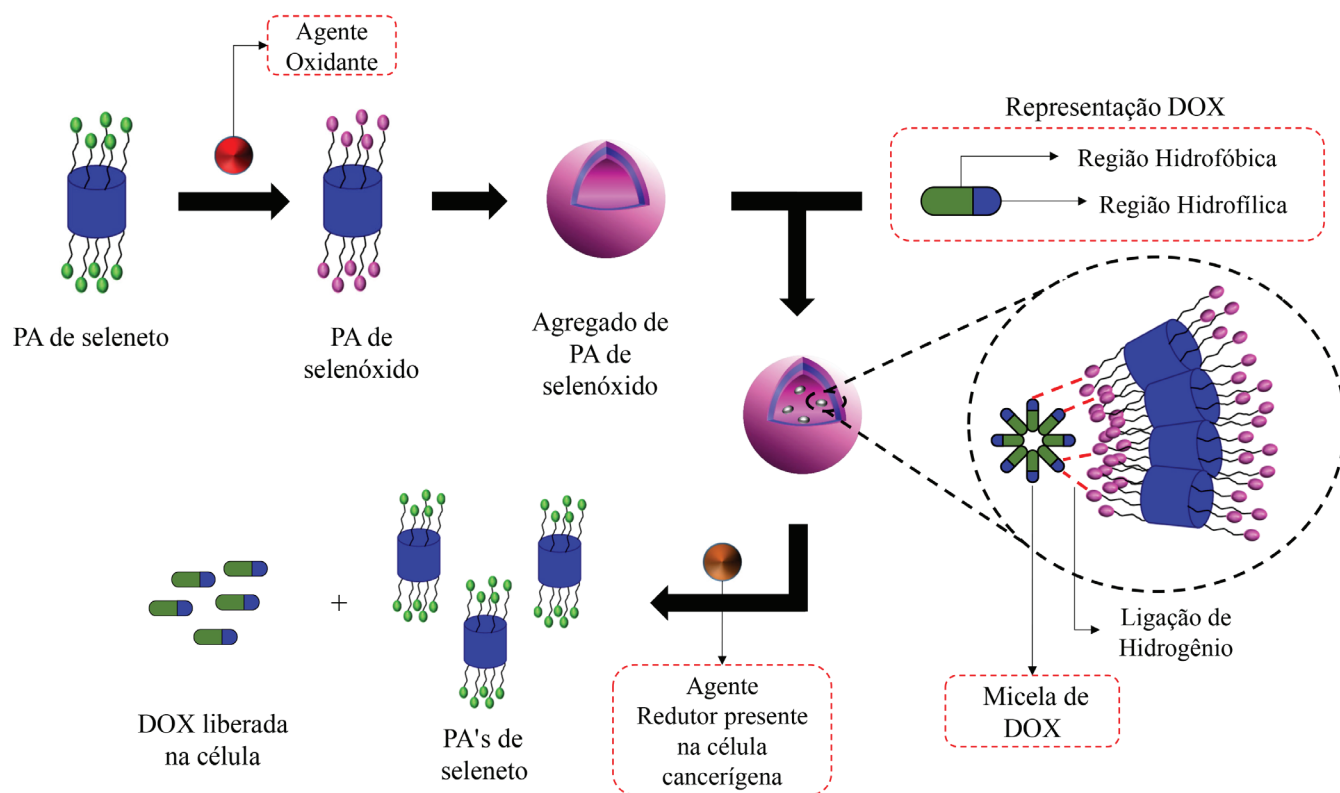


Figura 6: Representação esquemática do processo de liberação da DOX no organismo.

publicação em revista científica de renome com protocolo de revisão por pares.

A riqueza de conteúdo que um único artigo científico pode trazer para os alunos é bastante interessante. No caso do presente ensaio, é possível utilizá-lo para a explicação de conceitos como: interações intermoleculares, polaridade, processos de oxidação e redução de espécies químicas e suas consequências sobre as propriedades físico-químicas. Há também a possibilidade de realização de aulas interdisciplinares com conteúdos de química e biologia, tendo em vista se tratar de um assunto de relevância social, que é a saúde pública.

Compreendemos que diferentes outros artigos, ou *papers* (termo usado por cientistas, na língua inglesa), podem ser utilizados como recursos didáticos no processo de ensino e aprendizagem de química. Desta forma, é possível evidenciar para a comunidade escolar diferentes descobertas, propostas

e aplicações desta ciência. Acompanhando a declaração da Unesco (2003), argumentamos que o acesso equitativo à ciência e resultados de pesquisas não é apenas uma exigência social tendo em vista o desenvolvimento humano, mas é fundamental para o avanço da própria ciência, para o exame de suas implicações éticas e para o enriquecimento da educação.

Willian Demos (willian.demos@posgrad.ufsc.br) é bacharel e licenciado em Química pela Universidade Federal de Santa Catarina. Possui mestrado em Química pela mesma instituição, na qual é estudante de doutorado na área de síntese orgânica. Florianópolis, SC – BR. **Anelise Maria Regiani** (anelise.regiani@ufsc.br) é bacharel em Química, mestre e doutora em Ciências, com concentração em Físico-química, pelo Instituto de Química da São Carlos, USP. Também é licenciada em Química pelo Centro Universitário Claretiano. É professora titular da Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC – BR. **Ricardo Ferreira Affeldt** (ricardo.affeldt@ufsc.br) é bacharel, mestre e doutor em Química pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. É professor Associado na Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC – BR.

Referências

- ALCINDOR, T.; BEAUGER, N. Oxaliplatin: A Review in the Era of Molecularly Targeted Therapy. *Curr. Oncol.*, v. 18, p. 18-25, 2011.
- BOYD, R. Selenium stories. *Nat. Chem.*, v. 3, p. 570 - 570, 2011.
- CHABNER, B. A.; ROBERTS JR, T. G. Chemotherapy and the War on Cancer. *Nat. Rev. Cancer*, v. 5, p. 65-72, 2005.
- CHEN, J-F; LIN, Q.; ZHANG, Y-M.; YAO, H.; WEI, T-B. Pillararene-based fluorescent chemosensors: recent advances and perspectives. *Chem. Commun.*, v. 53, p. 13296-13311, 2017.

- CHEN, Y.; CHEN, H. e SHI, J. In Vivo Bio-Safety Evaluations and Diagnostic/Therapeutic Applications of Chemically Designed Mesoporous Silica Nanoparticles. *Adv. Mater.*, v. 25, p. 3144-3176, 2013.
- CHEVALLARD, Y. Transposition didactique: Du savoir savant au savoir enseigné. Grenoble: La Pensée Sauvage, 1998.
- CORRIE, P. G. Cytotoxic Chemotherapy: Clinical Aspects. *Medicine*, v. 36, p. 24-28, 2008.
- DAVIS, M. E.; CHEN, Z. e SHIN, D. M. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.*, v. 7, p. 771-782, 2008.
- Fu, B.; Wang, N.; Tan, H.; Li, S.; Cheung, F. and Feng, Y. Multi-

Component Herbal Products in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Associated Toxicity and Side Effects: A Review on Experimental and Clinical Evidences. *Front. Pharmacol.*, v. 9, p. 1394 - 1409, 2018.

INCA. O que é câncer? Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>, acesso em mar. 2020.

KASI, P. M.; GROTHEY, A. Chemotherapy Maintenance. *Cancer J.*, v. 22, p. 199-204, 2016.

LIM, E. K.; KIM, T.; PAIK, S.; HAAM, S.; HUH, Y. M.; e LEE, K. Nanomaterials for Theranostics: Recent Advances and Future Challenges. *Chem. Rev.*, v. 115, p. 327-394, 2015.

LOVE, R. R.; LEVENTHAL, H.; EASTERLING, D. V. e NERENZ, D. R. Side-Effects and Emotional Distress During Cancer-Chemotherapy. *Cancer*, v. 63, p. 604-612, 1989.

MARANDINO, M. The expositive discourse as pedagogical discourse: studying recontextualization in the production of a science museum exhibition. *Cultural Studies of Science Education*, v. 11, n. 2, p. 481-514, 2014.

MARTINS, C. R.; LOPES W. A.; E ANDRADE, J. B. Solubilidade das substâncias orgânicas. *Quim. Nova*, v. 36, p. 1248-1255, 2013.

NEWS MEDICAL LIFE SCIENCES. Selenium Biologic Applications. Disponível em: <https://www.news-medical.net/health/Selenium-Biologic-Applications.aspx>, acesso em mar. 2020.

OGOSHI, T.; KANAI, S.; FUJINAMI, S.; YAMAGISHI, T. e NAKAMOTO, Y. para-Bridged symmetrical pillar [5] arenes: their Lewis acid catalyzed synthesis and host-guest property.

Journal of the American Chemical Society, v. 130, n.30, p. 5022 - 5023, 2008.

SCHWARZ, K. e FOLTZ, C. M., Selenium as an Integral Part of Factor 3 against Dietary Necrotic Liver Degeneration.” *Journal of the American Chemical Society*, v. 79, n. 12, p. 3292 – 3293, 1957.

SEGS. Projeção de câncer mundial até 2040, segundo OMS. Disponível em: <https://www.segs.com.br/saude/135038-oms-divulga-projecao-de-cancer-mundial-ate-2040-dados-nao-eram-atualizados-ha-6-anos>, acesso em mar. 2020.

SHAABAN, S.; SASSE, F. e BURKHOLZ, JACOB, C. Sulfur, selenium and tellurium pseudopeptides: synthesis and biological evaluation. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 14, p. 3610 – 3619, 2014.

UNESCO. Organização da Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. A ciência para o século XXI: uma nova visão e uma base de ação. Brasília: UNESCO, ABIPTI, 2003.

WESSJOHANN, L. A.; SCHNEIDER, A.; ABBAS, M. e BRANDT, W. Selenium in chemistry and biochemistry in comparison to sulfur. *Biol. Chem.*, v. 10, p. 997 – 1006, 2007.

XU, H.; CAO, W. e ZHANG, X. Selenium-Containing Polymers: Promising Biomaterials for Controlled Release and Enzyme Mimics, *Acc. Chem. Res.*, v. 46, p. 1647 – 1658, 2013.

YU, G.; YU, W.; MAO, Z.; GAO, C., e HUANG, F. A Pillararene-Based Ternary Drug-Delivery System with Photocontrolled Anticancer Drug Release. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, v. 11, p. 919-925, 2015.

ZHOU, Y.; JIE, K. e HUANG, F. A redox-responsive selenium-containing pillar[5]arene-based macrocyclic amphiphile: synthesis, controllable self-assembly in water, and application in controlled release. *Chem. Commun.*, v. 53, p. 8364-8367, 2017.

Abstract: An overview on vehicle controllers of drugs in cancer treatment. Cancer is a set of diseases, with a significant increase in the number of cases over the past years. Millions of people around the world live with the disease or have faced/will face the cancer in any moment of life, directly or indirectly. Nowadays, the most effectively treatment is achieved with chemotherapy; nevertheless, it presents several side effects to the individual submitted to this technique. Based on that, different studies are being carried out to develop techniques that efficiently fight cancer without having so much side effects or even none. The present article, seeks to show a study conducted by researches in China for the application of pillararene macrocycle compounds in a drug delivery system to fight cancer in a way that the involved scientific knowledge can be understood by teachers and -chemistry students in teaching and learning processes at high school.

Keywords: Pillararene, Drug Delivery System, Cancer