

Rita Pereira Guimarães

# Prevenção Farmacológica do Cancro

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Sónia Silva Santos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**Prevenção farmacológica do cancro**  
**Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

**A orientadora,**

Sónia Alexandra Silva Santos

(Dra. Sónia Silva Santos)

**A orientanda,**

Rita Guimarães

(Rita Guimarães)

**Prevenção farmacológica do cancro**  
**Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

Eu, Rita Pereira Guimarães, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010115016, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

**Prevenção farmacológica do cancro**  
**Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

**Lista de Abreviaturas:**

AINE's – Anti-inflamatórios não esteroides;  
CCR – Cancro colorretal;  
COX – Ciclooxigenase;  
CDK (*Cyclin-dependent kinases*) – Cinases dependentes de ciclinas;  
CDI – Carcinoma dustal invasivo;  
EGFR (*epidermal growth factor receptor*) – Recetor do Fator de Crescimento Epidermal;  
HMGCoA – hidroxil-3-metil-glutaril-Coenzima A  
MMP – Metaloproteinases da matriz;  
PGE<sub>2</sub> – Prostaglandinas E<sub>2</sub>;  
PPAR  $\gamma$  – Receptor gama Ativado por Proliferadores de Perixomas  
PSA – Antigeneo específico da próstata;  
PV – Volume Prostático;  
Ptgs<sub>2</sub> – Gene responsável por expressar a COX-2;  
REDUCE – *Rationale and Design of the Reduction by Duasteride of Prostate Cancer Events*;  
TNF-  $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$   
TZD – Tiazolidinedionas

**Prevenção farmacológica do cancro**  
**Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

**Índice:**

<b>1. <u>Resumo / Abstract</u></b>	<b>5</b>
<b>2. <u>Introdução</u></b>	<b>6</b>
<b>3. <u>Cancro – como se desenvolve?</u></b>	<b>7</b>
A. Proliferação descontrolada	<b>9</b>
B. Desdiferenciação e perda de função	<b>9</b>
C. Invasividade	<b>10</b>
D. Metastização	<b>10</b>
<b>4. <u>Estatinas e a Prevenção do cancro</u></b>	<b>11</b>
A. Cancro da mama	<b>12</b>
B. Cancro da próstata	<b>13</b>
<b>5. <u>Anti-inflamatórios não esteroides e a prevenção do cancro</u></b>	<b>13</b>
A. Cancro coloretal	<b>14</b>
B. Cancro da mama	<b>17</b>
<b>6. <u>Inibidores da 5<math>\alpha</math>-redutase e a prevenção do cancro da próstata</u></b>	<b>17</b>
A. Finasterida	<b>18</b>
B. Duasterida	<b>19</b>
<b>7. <u>Tiazolidinedionas (TZD) e a prevenção do cancro</u></b>	<b>21</b>
<b>8. <u>Vacinas para o cancro</u></b>	<b>22</b>
<b>9. <u>Conclusão</u></b>	<b>24</b>
<b>10. <u>Bibliografia</u></b>	<b>26</b>

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

#### **I. Resumo:**

O cancro é uma doença muito incidente dos dias de hoje. Desta forma cresce uma necessidade da compreensão dos mecanismos que suportam esta patologia para que, a sua prevenção seja feita numa fase cada vez mais precoce.

A utilização de fármacos destinados a outros tipos de patologias como preventivos de vários tipos de cancro tem sido cada vez mais estudada.

O facto do mecanismo de ação dos fármacos assentar na inibição ou potenciação de determinadas vias vai condicionar não só a via onde atua como outras que dependem dos seus produtos de síntese, o que vai condicionar o processo da carcinogénese.

Há estudos de fármacos como as Estatinas, os Anti-inflamatórios não esteróides (AINE's), Inibidores da 5- $\alpha$ -redutase, Antidiabéticos orais (Tiazolidinadionas) e vacinas que mostram a eficácia dos mesmos na prevenção do aparecimento do cancro.

O presente trabalho vai abordar alguns desses fármacos quanto á ação farmacopreventiva do cancro com base em estudos já publicados.

#### **Abstract:**

Cancer is a very incidente disease. Therefore grows the necessity of understanding the mechanisms that support this pathology for its prevention could be made on an early stage.

The use of drugs for other diseases such as preventive of various types of cancer has been increasingly studied.

The fact that the mechanism of action of drugs establish the inhibition or potentiation of certain pathways will condition not only the way it operates like others that depend on their synthesis products, which will condition the carcinogenesis process.

There are studies of drugs such as statins, anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 5- $\alpha$ -redutase inhibitors, oral antidiabetic agents (thiazolidinediones) and vaccines that show their efficacy in preventing cancer formation.

This paper will approach some of these drugs regarding its farmacopreventive action of cancer based on published studies.

## **2. Introdução:**

O cancro é um grave problema de saúde pública dos dias de hoje. Com um aumento cada vez maior da sua incidência, cresce a necessidade de explorar novas alternativas para a sua prevenção.

Atualmente esta pode ser feita a três níveis:

- A primária, em que se previne o cancro em pessoas saudáveis, mas que tem alto risco de o vir a desenvolver;
- A secundária, que evita que condições pré-malignas se tornem malignas;
- A terciária, feita em indivíduos que já tiveram cancro, e que já fizeram tratamento, prevenindo assim as recorrências ou metastisações.<sup>1</sup>

As organizações de saúde tem optado por ações de prevenção secundária, maioritariamente através de rastreios, como meio de tentar diminuir a incidência e mortalidade inerentes a esta doença, contudo os resultados tem ficado aquém das expectativas, pelo que é necessário a procura de alternativas mais eficazes.<sup>2</sup>

A prevenção primária torna-se cada vez mais uma alternativa viável para a prevenção do aparecimento do cancro. Vários estudos tem sido conduzidos no sentido de provar a eficácia de alguns medicamentos usados com outros fins terapêuticos como preventivos do cancro.

De facto, a prevenção primária assume extrema importância no sentido em que previne o aparecimento de cancro. No entanto, como esta é feita em indivíduos saudáveis a terapêutica farmacológica tem de ser cuidadosamente discutida e ponderada, tendo sempre em conta a relação benefício-risco de forma a tomar a melhor decisão e assim evitar efeitos adversos e/ou tóxicos desnecessários.<sup>1</sup>

Há de facto alguns fármacos que já provaram ser eficazes na prevenção do cancro, nomeadamente o Tamoxifeno, Raloxifeno e Inibidores da Aromatase como preventivos do cancro da mama; a Aspirina e inibidores da COX-2 na prevenção do adenoma coloretal; e a Finasterida na prevenção do cancro da próstata. Outras substâncias como Antidiabéticos, vitamina D ou Estatinas ainda não estão estabelecidos como preventivos do cancro.<sup>1</sup>

### **3. Cancro – como se desenvolve?**

O cancro é uma doença que se caracteriza pela multiplicação e disseminação descontrolada de células malignas do próprio corpo.

As células cancerígenas manifestam quatro características que as distinguem de células normais, nomeadamente:

- Proliferação descontrolada;
- Desdiferenciação e perda de função;
- Invasividade;
- Metastização.

Uma célula normal torna-se cancerígena na sequência de uma ou mais mutações no DNA, estas podem ser adquiridas ou herdadas. No entanto a carcinogénese é um processo complexo, e que compreende várias etapas, que regra geral requer mais do que uma mudança genética, bem como outros factores epigenéticos (alteração do padrão de expressão de um ou mais genes sem que haja alteração da sequência do DNA) que, por si só, não produzem cancro, mas que aumentam a probabilidade de mutações genéticas conduzirem ao cancro.<sup>3</sup>

#### **A. Proliferação descontrolada:**

As mudanças que levam à proliferação descontrolada de células tumorais podem ser explicadas:

- pela inativação de genes de supressão tumoral ou antioncogenes, como o gene *p53* (cujos produtos proteicos interrompem a replicação de DNA danificado permitindo a respectiva reparação, caso esta não ocorra o *p53* induz a apoptose); alterações neste gene permitem que haja a acumulação de mutações sem qualquer restrição, sendo que estas estão presentes em 50% dos tumores;
- a transformação de proto-oncogenes em oncogenes, (o gene *ras* que dá origem à proteína Ras, com atividade GTPase, cuja alteração confere à Ras menor atividade como mecanismo intrínseco de feedback negativo. Deste modo a via de sinalização proliferativa ou via de sinalização celular encontra-se continuamente ativa mesmo na ausência de factores de crescimento).



## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

O resultado dos pontos acima referidos, leva a uma proliferação descontrolada ao produzir mudanças nos diversos sistemas celulares, como:

- a. Factores de crescimento, seus receptores e vias de sinalização com atividade constitutiva (intrínseca) com vista à sustentação da sinalização proliferativa;
- b. Os transdutores do ciclo celular, como, por exemplo, ciclinas dependentes das cinases (cdks) ou inibidores das cdks;
- c. O mecanismo apoptótico que normalmente coordena as células anómalas;
- d. Expressão da telomerase;
- e. Vasos sanguíneos locais, resultando de angiogénese direcionada ao tumor.

A apoptose é a morte celular programada e como tal mutações genéticas nos genes antiapoptóticos são um requisito para o desenvolvimento de cancro. A resistência a apoptose é de facto um marco importante da doença, sendo que pode ser causada pela inativação de fatores pró-apoptóticos ou pela ativação de fatores antiapoptóticos.

Os telomeros são estruturas especializadas que recobrem os terminais dos cromossomas, protegendo-os da degradação, da recomposição e da fusão com outros cromossomas. A DNA polimerase não consegue duplicar facilmente os últimos nucleótidos da cadeia de DNA, assim, telomeros impedem a perda dos genes finais. Com cada ciclo de divisão celular, uma porção de telomero sofre erosão, o que faz com que este acabe por se tornar não-funcional. Neste ponto, a replicação do DNA para e cada célula torna-se senescente.

Há células que se dividem com rapidez, como as células tronco, as células da medula óssea, células da linhagem germinativa e do epitélio do trato gastrointestinal e estas expressam telomerase, a enzima que estabiliza os telomeros. Se por um lado, ela está ausente na maior parte das células somáticas diferenciadas, cerca de 95% dos tumores malignos em fase final expressam esta enzima, e é isto que pode conferir imortalidade às células cancerígenas.

A angiogénese consiste na formação de novos capilares a partir de pequenos vasos sanguíneos preexistentes. O crescimento de um tumor depende do desenvolvimento do seu próprio suprimento de sangue. Tumores de pequena dimensão (1-2mm de diâmetro) podem

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

obter nutrientes por difusão, ao passo que tumores maiores necessitam de novos vasos sanguíneos para garantir os aportes nutricionais necessários ao crescimento do tumor. A angiogénese ocorre como resposta a fatores de crescimento produzidos pelo tumor em evolução, nomeadamente o VEGF-A (*vascular endothelial growth factor A*) que ao atuar em receptores tirosinacina, os VEGFR-2, nas células endoteliais quiescentes desencadeiam a sua proliferação.

#### **B. Desdiferenciação e perda de função**

A multiplicação das células normais de um tecido começa com divisão das células-tronco e sua posterior diferenciação em células do respetivo tecido em que se tornam. Uma das principais características das células cancerígenas é a sua desdiferenciação em vários graus. De um modo geral, os cancros mal diferenciados multiplicam-se com mais rapidez e revelam um cenário mais pessimista do que os cancros bem diferenciados. De facto os tumores malignos são classificados em diversos graus, G1: bem diferenciado (na maioria dos casos, é a forma menos agressiva); G2: intermédio; G3: pouco diferenciado; G4: não diferenciado ou indiferenciado (forma geralmente mais agressiva); Gx: indeterminado sendo estes uma medida da diferenciação do tumor maligno, isto é, da maior ou menor semelhança com as células normais correspondentes, em termos de tamanho e forma, número de células em mitose, e marcadores de superfície e/ou marcadores genéticos.

#### **C. Invasividade**

As células normais não se encontram fora do sítio que lhes é conferido no organismo. Isto ocorre porque durante a diferenciação e crescimento de tecidos e órgãos as células adquirem certas relações espaciais umas com as outras. Estas relações são mantidas por diversos factores de sobrevivência específicos dos tecidos que impedem a apoptose. Assim, qualquer célula que escape acidentalmente perde esses sinais de sobrevivência e morre. As células cancerígenas não só perderam, pelas mutações, as restrições que operam nas células normais, como também secretam enzimas (como metaloproteinases da matriz extracelular que desempenham papéis críticos em numerosos processos orgânicos, alguns fisiológicos como crescimento e reparação, e outros patológicos como o crescimento tumoral ou condições inflamatórias crónicas, sendo que distúrbios nestes processos estão implicados em muitas doenças) que desintegram a matriz permitindo que as células se movam. A capacidade invasiva implica que essas células são capazes de se dissociar umas das outras, migrar para a corrente sanguínea ou linfática e formar tumores secundários ou metástases

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

noutros tecidos do organismo. Os tumores malignos são igualmente classificados em função do tamanho e invasão do tumor primário e em função da invasão dos gânglios linfáticos.

#### **D. Metástases**

Metástases são tumores secundários formados por células que foram libertados pelo tumor primário e atingiram outros locais através de vasos sanguíneos ou linfáticos. Estas são a principal causa de mortalidade e morbilidade na maior parte dos cancros e constituem um grande problema no tratamento do cancro.

#### **4. Estatinas e a prevenção do cancro**

As Estatinas são fármacos antihipercolesterolémicos, que atuam por inibição da enzima HMG-CoA Redutase, que participa numa etapa importante na síntese de colesterol na via do Mavelonato (Fig.1), catalisando a conversão de HMG-CoA a Mavelonato, o que resulta numa diminuição da síntese hepática de colesterol, diminuindo assim o colesterol das LDL plasmáticas.

Visto que o colesterol é um componente fundamental da membrana celular, sendo este o esteroide mais importante da membrana, é de esperar que o aporte deste às células se relacione com a proliferação celular. Vários estudos têm vindo a demonstrar que há relação entre a velocidade de replicação e a síntese de colesterol<sup>4</sup>, ou seja, diminuindo a síntese de colesterol diminui-se a velocidade de replicação celular, o que assume elevada importância no caso de células cancerígenas.

Por outro lado, a via do Mevalonato (Fig. 1) gera uma série de subprodutos que participam em diversos processos fundamentais, como a sinalização da proliferação celular através da interação com várias enzimas importantes ligadas à membrana. As células malignas dependem constantemente da disponibilidade de produtos como diolicois, esteroide, e outros produtos finais da via do Mevalonato.

Pensa-se também que parte dos efeitos está ligada à via de sinalização mediada pelas proteínas G (como a Ras) que sofrem isoprenilação a partir de proteínas farnesiladas e de proteínas geranylgeraniladas, que medeiam processos fundamentais da fisiologia normal da célula, nomeadamente na transdução de receptores membranares essenciais à transcrição de genes envolvidos na proliferação, diferenciação e apoptose. Posto isto, as ações anti-

## Prevenção farmacológica do cancro Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

cancerígenas das estatinas prendem-se às suas eventuais propriedades de inibição da proliferação e indução de apoptose em células tumorais.<sup>5</sup>

Nesta sequência, há, atualmente, um interesse crescente nas ações das estatinas não relacionadas ou indiretamente relacionadas com o seu efeito terapêutico principal, sendo que algumas destas ações oferecem uma promessa terapêutica.

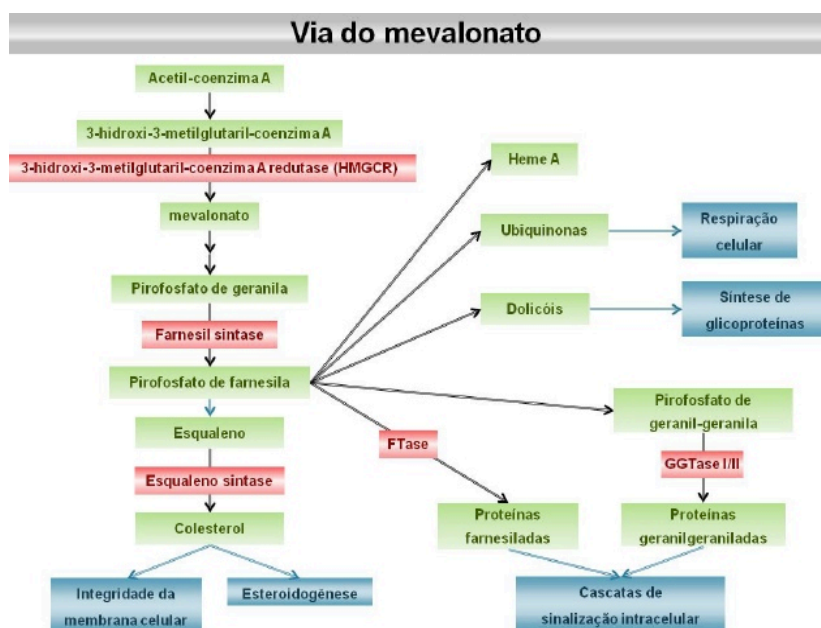


Figura I. Via do Mevalonato e os seus diversos ramos:  
Verde-produto da via  
Rosa-enzima  
Azul-função celular

Vários estudos tem sido conduzidos no sentido de provar a eficácia das estatinas na prevenção de vários tipos de cancro, nomeadamente, no cancro da mama, pâncreas, bexiga, e adenocarcinoma do cólon.<sup>6</sup>

### A. Cancro da mama

Estudos epidemiológicos, clínicos e pré-clínicos providenciam uma base lógica para o uso de estatinas com preventivos de cancro da mama com receptor de estrogénios negativo. Os resultados destes estudos são contraditórios, resultando numa inconsistência entre o uso das estatinas e prevenção do cancro da mama. Duas meta-análises concluíram que o uso das estatinas a longo prazo não tem relevância na diminuição do risco de cancro da mama. No entanto, vários estudos foram conduzidos no sentido de provar a eficácia da prevenção do cancro da mama, e após um tratamento com estatinas em mulheres que apresentam Carcinoma ductal invasivo (CDI), que é o tipo de cancro invasivo mais frequente<sup>7</sup>, a proliferação celular diminuiu e a apoptose aumentou.<sup>8</sup>

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

Foi ainda feito um estudo caso-controlo, em que foi avaliado o efeito das estatinas no desenvolvimento do cancro da mama, em 40.421 mulheres dos Estados Unidos da América, no qual se observou que o grupo que tomava estatinas apresentou uma diminuição no desenvolvimento do cancro da mama em 51%, comparativamente ao grupo que não tomava estatinas.<sup>9</sup>

#### **B. Cancro da próstata**

Através da redução da isoprenilação das proteínas G (como as Ras), as estatinas podem conduzir a um relaxamento da musculatura lisa da próstata, aumentar a apoptose e/ou reduzir a proliferação do epitélio e estroma da próstata, reduzir a fibrose da próstata e bexiga através da modulação da expressão do fator de crescimento do tecido conjuntivo, e reforçar o fluxo de sangue para o trato urinário inferior. Estas ações podem levar a um efeito benéfico na hiperplasia benigna da próstata. Além disso, o efeito inibidor do crescimento em epitélio prostático pode estar relacionada com a prevenção ou tratamento do cancro da próstata.

Num estudo conduzido em 791 homens com hiperplasia benigna da próstata, em que um dos critérios de exclusão foi a toma prévia de inibidores da 5 $\alpha$ -redutase, os doentes foram divididos em 4 grupos:

- a. Bloqueador- $\alpha$
- b. Bloqueador- $\alpha$ + estatina
- c. Bloqueador - $\alpha$  + dutasterida
- d. Bloqueador- $\alpha$ + dutasterida + estatina

Após 1 ano de *follow up* observou-se que o antigénio específico da próstata (PSA) e o volume prostático (PV) estavam diminuídos em doentes a tomar estatinas comparativamente com o grupo que fazia só bloqueador alfa. Por outro lado, o efeito dos inibidores da 5 $\alpha$ -redutase nos valores de PSA e PV não foram afetados com a toma adicional da estatina.

Assim o estudo permitiu concluir que administração de estatinas reduz os valores de PSA e PV em doentes com hiperplasia benigna da próstata. Infere-se que as estatinas possam melhorar os sintomas do trato urinário inferior, além de prevenir a doença cardiovascular, o que pode desempenhar um papel importante na prevenção farmacológica do cancro da próstata.<sup>10</sup>

### **C. Utilização como coadjuvantes a agentes quimioterápicos**

Há também estudos que demonstram que as estatinas potencializam os tratamentos com agentes anti-neoplásicos numa grande variedade de modelos tumorais experimentais.

Em estudos pré-clínicos, as estatinas demonstraram potenciar os efeitos anti-tumorais de citocinas e agentes anti-neoplásicos. A lovoestatina é muito estudada devido às suas propriedades observadas como a atividade anti-proliferativa numa grande variedade de tumores (pâncreas, bexiga, próstata, pulmões e melanomas) e anti-metastásicas por inibição de etapas como a adesão, invasão e mortalidade.<sup>5</sup> Desta forma pode-se supor que doentes com cancro que não tenham sido tratados com estatinas antes do desenvolvimento do tumor poderiam beneficiar destes fármacos como adjuvantes à terapêutica convencional, uma vez que potenciam a sua eficácia e diminuem os riscos de doenças cardiovasculares.<sup>6</sup>

Há de facto vários estudos que mostram a eficácia das estatinas na prevenção e/ou como coadjuvantes no tratamento de vários tipos de cancro, no entanto torna-se necessário efetuar um maior numero de estudos de modo a que seja possível provar a sua eficácia na prevenção e tratamento deste patologias.

É então espectável que num futuro próximo esta classe de fármacos possa dar o seu contributo na prevenção e tratamento destas patologias.

## **5. Anti-inflamatórios não esteróides na prevenção do cancro**

A ação farmacológica da maior parte dos AINE's encontra-se explicada pela inibição da enzima ciclooxigenase (COX). Há duas isoformas conhecidas da COX, a COX -1, a isoforma constitutiva da enzima expressa na maior parte dos tecidos, inclusive nas plaquetas, que desempenha funções de manutenção no organismo, nomeadamente homeostase dos tecidos, sendo responsável pela produção de prostaglandinas envolvidas na citoproteção gástrica e na agregação plaquetária, entre outras.<sup>3</sup>

Por outro lado a COX-2, inicialmente considerada a isoforma induzida nas células inflamatórias quando estas são ativadas e, neste contexto, são importantes as citocinas inflamatórias primárias – interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ <sup>3</sup>, mas que se verifica ser constitutiva em determinados tecidos como cérebro, rim, ossos, cartilagens e células cancerosas do cólon.

## Prevenção farmacológica do cancro Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Estudos relativos à COX-2 na carcinogénese tem sido conduzidos no sentido de se entender a importância do seu papel neste processo.

A atividade peroxidativa da COX-2 pode converter células pro-cancerígenas em células cancerígenas e dar-se então a iniciação do tumor.

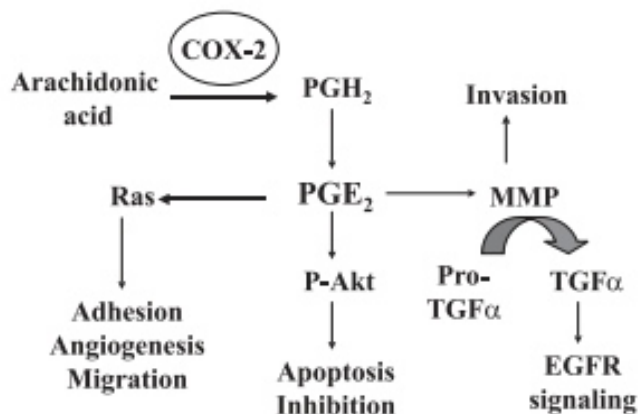


Fig.2- O papel da PGE<sub>2</sub> como precursor da COX-2 no processo da carcinogénese.<sup>12</sup>

Considerando o mecanismo elucidativo do papel da COX-2 (Fig.2) na carcinogénese, a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) é considerada um intermediário importante, estando a sua concentração aumentada nas células que sobreexpressam a COX-2.

A PGE<sub>2</sub> promove a carcinogénese, o processo de invasão e metástase, assim como a angiogénese tumoral. Esta atua sinergicamente com o EGFR (*epidermal growth factor receptor*), quer no que diz respeito à inibição da indução da apoptose, quer na promoção do crescimento do tumor.

As metaloproteínases da matriz (MMP) estão associadas à invasão celular através da modificação e digestão da membrana basal, permitindo a permeabilidade através dos capilares sanguíneos e a metastização.

### A. Cancro coloretal

Apenas uma pequena percentagem do Cancro ColoRetal (CCR) está associada a factores genéticos, sendo que a maior parte está relacionada com factores de risco associados ao meio ambiente.

A prevenção do CCR assume elevada importância visto que este é a segunda causa de morte em países desenvolvidos.<sup>11</sup>

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

Em estudos realizados relativos à utilização de AINE's revelam que a maior parte deles tem efeito protetor relativamente à prevenção do CCR, e que, no seu uso para a prevenção farmacológica, a duração da utilização é mais importante do que a dosagem.<sup>11</sup>

Evidências genéticas têm demonstrado a relação direta da COX-2 com a formação de pólipos, através da expressão génica do gene responsável pela transcrição da COX-2 (Ptgs 2). A sua indução é um evento precoce do processo tumoral, encontrando-se esta enzima sobreexpressa aquando da formação do tumor.<sup>12</sup>

Um largo estudo de coorte (*Nurse's Health Study*) mostrou uma redução significativa de CCR em 20% após o uso de aspirina, independentemente de outro fatores de risco, incluindo a dieta.<sup>11</sup>

Estudos observacionais e estudos de intervenção randomizados demonstraram que o uso regular de aspirina reduz o risco de neoplasia. O mecanismo pelo qual a aspirina influencia o risco de cancro colo-retal ainda não é bem compreendido. A aspirina inibe a ciclooxigenase, a qual catalisa o passo limitante da conversão metabólica do ácido araquidónico a prostaglandinas e eicosanóides relacionados. A ciclooxigenase-2 (COX-2), promove a inflamação e a proliferação de células, e no cancro coloretal esta enzima encontra-se frequentemente sobreexpressa, como referido anteriormente. Ensaio randomizados têm demonstrado que os inibidores selectivos da COX-2 reduzem o risco de adenoma recorrente nos participantes de alto risco. No entanto, a aspirina e antiinflamatórios não-esteroides (AINE's) diminuem a proliferação e aumentam a apoptose de linhas celulares de cancro coloretal que não têm nenhuma atividade ciclooxigenase detectável. A aspirina tem outros efeitos que não estão relacionados com a ciclooxigenase, incluindo a inibição de fator nuclear-kB, um complexo proteico que desempenha funções como fator de transcrição em resposta a estímulos de stress, indução de apoptose pela ativação da cinase p38, e catabolismo de poliaminas. Se a aspirina exerce o seu efeito sobre a formação de adenomas e cancros através da inibição de COX-2 ou os seus percursores, a sua utilização, deve reduzir preferencialmente o risco de tumores cujo crescimento depende da função de COX-2.

Num estudo publicado no *The New England Journal of Medicine* sobre o uso da aspirina no cancro coloretal relativamente à expressão da COX-2, foram selecionadas 636 pessoas com CCR, em que 423 apresentavam sobre-expressão da COX-2, no entanto 213 apresentavam fraca ou nenhuma expressão da COX-2. Foi avaliada a influência da aspirina



## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

em ambos os grupos, e o benefício do uso regular da aspirina parece estar confinado ao grupo que apresenta COX-2 positiva.

Com base na incidência global de cancro coloretal nestes grupos e a prevalência de tumores COX-2-positivos e COX-2-negativos entre os participantes em que foi avaliada a expressão da COX-2, estimou-se a taxa de incidência por idade para o CCR COX-2-positivos e COX-2-negativos em relação ao uso de aspirina em toda a coorte. A taxa de incidência padronizada por idade de tumores COX-2-positivos foi de 37 por 100.000 pessoas-ano para utilizadores de aspirina regulares, em comparação com 56 por 100.000 pessoas-ano para os não utilizadores. Em contraste, a taxa de incidência padronizada por idade de tumores COX-2-negativos foi de 27 por 100.000 pessoas-ano para usuários de aspirina regulares, em comparação com 28 por 100.000 pessoas-ano para os não utilizadores.<sup>13</sup>

Desta forma, em relação a este estudo, pode concluir-se que a aspirina é de facto eficaz na prevenção de CCR, porém apenas nos subtipos que apresentam uma sobre-expressão da enzima COX-2.

Existe ainda outro estudo em que indivíduos submetidos à remoção de um ou mais adenomas (CCR) foram randomizadas para a intervenção com AINE's. Os participantes foram seguidos por três anos aproximadamente, altura em que foram submetidos a nova colonoscopia para detecção de adenomas adicionais. Os resultados demonstraram que os indivíduos tratados com AINE's apresentavam tanto uma redução no número de pólipos como a redução do seu tamanho.

O Sulindac também causa a regressão de pólipos adenomatosos em pacientes com polipose adenomatosa familiar, possivelmente pela depressão da proliferação ou pela alteração da concentração de sais biliares.<sup>11</sup>

O Celecoxib, um inibidor seletivo da COX-2, foi avaliado em 77 pessoas com polipose adenomatosa familiar, que foram randomizados para a toma do fármaco ou placebo durante seis meses. Houve uma redução significativa do número de pólipos no grupo que recebeu o tratamento farmacológico relativamente ao grupo que recebeu placebo, o que levou a *Food and Drug Administration* (FDA) a aprovar este fármaco para a terapêutica adjuvante na vigilância endoscópica e cirúrgica em doentes com polipose adenomatosa familiar.<sup>11,14</sup>

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

Como a resposta com dose baixa de Celecoxib foi semelhante à resposta do grupo placebo, conclui-se que estes agentes tem uma importante relação dose – resposta.<sup>11</sup>

#### **B. Cancro da mama**

Os AINE's foram ainda estudados como preventivos do cancro da mama. Uma recente meta-análise que envolveu 14 estudos em que se avaliou o efeito dos AINE's na prevenção de cancro da mama confirmou a existência de uma pequena redução do risco de desenvolvimento de cancro em mulheres a fazer AINE's, no entanto os dados não foram suficientes para avaliar a dose, frequência, e duração de uso de qualquer AINE.<sup>15</sup>

Noutro estudo de caso-controlo, foi comparada a eficácia farmacopreventiva de inibidores seletivos e não seletivos da COX-2. Foram avaliadas 323 mulheres com cancro da mama comparativamente com 649 que não apresentavam a patologia. Os resultados mostraram uma redução de risco de 71% no grupo a usar inibidores seletivos da COX-2, celecoxib-200mg/dia e rofecoxib-25mg/dia num período de 3 anos e 7 meses. Relativamente à aspirina, ibuprofeno e naproxeno, os efeitos observados não foram tão eficazes como os produzidos pelos inibidores seletivos da COX-2, realçando desta forma o papel da farmacoprevenção do cancro da mama por parte dos inibidores seletivos da COX-2.

Existem de facto evidências da COX-2 no processo tumoral. Os inibidores seletivos desta enzima, nomeadamente o Celecoxib, revela extrema importância na prevenção desta patologia, uma vez que a inibição desta enzima reduz o risco de desenvolver cancro.<sup>16</sup>

Existe de facto um interesse crescente em explorar os inibidores seletivos da COX-2, devido ao papel desempenhado por esta enzima no processo de desenvolvimento da carcinogénese. Mais estudos devem ser feitos no sentido de se aprovar a indicação deste tipo de fármacos como preventivos dos vários tipos de cancro em que se demonstre de facto serem eficazes.

#### **6. Inibidores da 5 $\alpha$ -redutase e a prevenção do cancro da próstata**

Fármacos que modifiquem os níveis circulantes de andrógeno ou inibam a enzima 5 $\alpha$ -redutase são potenciais fármacos a ser usados na prevenção do cancro da próstata, uma vez que a testosterona, depois de se converter em dihidrotestosterona pela enzima, controla a atividade mitótica da próstata e possivelmente o desenvolvimento de cancro.<sup>3,17</sup>

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

#### **A. Finasterida:**

O desenvolvimento da finasterida criou a oportunidade de relacionar a redução dos níveis de androgéneo na próstata com a redução o risco de cancro da próstata. Foi realizado um estudo para determinar se a finasterida pode reduzir a prevalência de cancro de próstata entre os homens inicialmente saudáveis durante um período de estudo de sete anos.

O estudo foi feito em homens com idade igual ou superior a 55 anos fazer tratamento farmacológico com finasterida que apresentaram o exame de toque retal normal. Outro critério de inclusão foi apresentar níveis de antigénio prostático específico (PSA) iguais ou inferiores a 3.0 ng por mililitro. Foram então submetidos ao suprimento de tratamento com finasterida durante 3 meses, no decorrer dos quais tomaram placebo; após os 3 meses efetuaram nova análise sanguínea. Posteriormente foram separados aleatoriamente em dois grupos, um grupo submetido a finasterida (5mg/dia) e outro a placebo. A duração do estudo foi de 7 anos.

Foram ainda submetidos a exames de toque retal anuais e medidos os valores de PSA. Semestralmente foram vistos para ser fornecidos medicamentos; contagem de comprimidos; reportar o resultado clínico e efeitos colaterais. A cada três meses, os homens foram contactados por telefone para a recolha de dados.

Devido ao efeito da finasterida ao nível dos valores de PSA, esta medida é o método primário de detecção de cancro da próstata, posteriormente foi planeada uma biópsia para fim de estudo. Ao fim de sete anos, todos os homens a quem não tinha sido dado um diagnóstico de cancro de próstata foram sujeitos a uma biópsia da próstata.

A prevalência de cancro da próstata foi de 24,4% no grupo placebo e 18,4% no grupo da finasterida. Por outro lado, o benefício foi menos significativo nas biópsias por indicação, sendo a maior parte dos casos diagnosticados nas biópsias protocolares do fim do estudo, que provavelmente não seriam pedidas no dia-a-dia. Além disso, e mais preocupante, o cancro da próstata de risco intermédio e alto, segundo a classificação histológica de Gleason, foi significativamente mais diagnosticado nos doentes do grupo que fez uso da finasterida (37% vs. 22%).<sup>18</sup>

Inúmeras explicações foram formuladas para tentar justificar o aumento da incidência da doença de alto eliminar grau nos homens tratados com finasterida durante o estudo.

Efeitos atribuíveis à relação volume/grau histológico foram amplamente aceites como justificação plausível para a maior incidência de tumores de alto grau no grupo da finasterida,

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

uma vez que o fármaco diminui o volume da glândula em aproximadamente 20% e, nestes homens com próstata de menor tamanho, áreas preexistentes de doença de alto risco possuem maior probabilidade de ser biópsiadas, pois ocorre elevação da densidade do volume tumoral em relação ao volume prostático. Isso pôde ser ainda mais defensável, pois a taxa de doença mais agressiva nos indivíduos que foram submetidos a tratamento radical não correspondeu ao resultado das biópsias, sendo que houve maior número de homens do grupo placebo (8,2%) do que do grupo finasterida (6,0%) com diagnóstico de doença de alto grau, equivalente a uma redução do risco relativo de 27% a favor da finasterida.<sup>18</sup>

Apesar do uso da finasterida como preventivo do cancro da próstata ainda não estar aprovado, e mesmo assumindo que a incidência de tumores de alto grau tenha sido maior no grupo a tomar finasterida, deve sempre ponderar-se a razão risco/benefício aquando da decisão da terapia farmacopreventiva. Além disto mais estudos devem ser conduzidos no sentido de se provar a eficácia ou ineficácia do medicamento como farmacopreventivo.

#### **B. Dutasterida**

Foi desenvolvido um estudo de prevenção de cancro da próstata com a utilização da dutasterida (REDUCE), em que se estudou os efeitos do uso de dutasterida na dose 0.5mg/dia durante 4 anos. Foram incluídos no estudo 6729 homens dos 50 aos 75 anos com alto risco de desenvolver cancro da próstata, com base na sua idade e nos níveis de PSA, variando estes entre 2.5 e 10.0 ng/ml. Além disso foi critério de inclusão uma biópsia com 6 a 12 fragmentos negativos para cancro da próstata.

No seguimento do estudo foram incluídas biópsias protocolares com 10 fragmentos, 2 anos após o início do estudo e no fim do estudo.

Este estudo evidenciou que a dutasterida reduz o risco de desenvolvimento de cancro da próstata em 23%.

Durante os primeiros dois anos do estudo, houve mais 141 tumores com uma pontuação de Gleason de 5-7 no grupo placebo (estes foram retirados do estudo) do que no grupo dutasterida (558 entre 3346 participantes versus 417 entre 3239 participantes); o número de tumores com uma pontuação de Gleason de 8 a 10 foi semelhante nos dois grupos (18 e 17, respectivamente).

Supõe-se que se os 141 homens do grupo placebo em que foram detectados tumores com uma pontuação de Gleason de 5 a 7 durante os primeiros anos tivessem permanecido no estudo (ou seja, se eles não tivessem sido retirados) uma parte dos cancros

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

poderiam ter evoluído para tumores de alto grau, estreitando assim a diferença entre os dois grupos no número de tumores com uma pontuação de Gleason de 8 a 10, no terceiro e quarto ano de estudo.

No entanto, durante o terceiro e o quarto ano apenas um tumor com uma pontuação de Gleason de 8 a 10 foi detectado entre os 2343 homens do grupo placebo, enquanto 12 desses cancros foram encontrados entre os 2447 homens no grupo dutasterida.

A detecção do cancro da próstata através de biópsia é uma função do volume do tumor, do volume da próstata, e do número de células malignas na amostra. Noutro estudo foi previsto um aumento de 11 para 17% no cancro detectado por biópsia em homens tratados com dutasterida, em comparação com os homens que receberam placebo, assumindo que a dutasterida não reduz o volume do tumor e reduz o volume da próstata em 25%.

Neste estudo, a diferença percentual entre os grupos, na alteração do valor médio basal do volume da próstata foi de 30,4% no segundo ano e 37,1% no quarto ano.

A redução no volume da próstata com dutasterida, juntamente com o aumento do volume da próstata com o placebo, pode ter causado um aumento do número de casos de cancros da próstata detectado por biópsia entre os homens no grupo dutasterida, mas o resultado real foi de uma redução de 23% do cancro da próstata, o que suporta o mecanismo de prevenção do cancro da próstata com dutasterida.

Neste estudo (REDUCE), não houve aumento significativo na incidência de tumores com grau de Gleason de 7 a 10 no grupo dutasterida, quando comparado com o grupo placebo, durante os quatro anos do estudo.

Adicionalmente à redução do risco de cancro da próstata, o risco de progressão de hiperplasia benigna da próstata foi reduzida com dutasterida.

Os riscos de retenção urinária aguda e da hiperplasia prostática benigna, com necessidade de cirurgia foram reduzidos com a dutasterida em 77,3% e 73,0%, respectivamente, e o risco de infecção do trato urinário foi reduzida em 40,7%.

Houve também um aumento da incidência de insuficiência cardíaca em homens tratados com dutasterida, no entanto a taxa de descontinuação do medicamento no estudo devido a eventos adversos foi inferior a 5%.

Concluindo, entre os homens com risco elevado de cancro de próstata e de hiperplasia benigna da próstata, a dutasterida reduziu o risco de cancro de próstata e

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

melhorou os resultados relacionados com a hiperplasia prostática benigna. A dutasterida pode ser considerada como uma opção de tratamento para os homens que estão em maior risco para o cancro de próstata.<sup>19</sup>

Tanto o uso de finasterida como o de dutasterida na prevenção do cancro da próstata parecem ser promissoras, no entanto ainda permanecem muitas dúvidas quanto à sua segurança e eficácia, pelo que devem ser feitos mais estudos no sentido de se provar a eficácia desta classe de fármacos e esclarecer a dúvida que permaneceu durante o desenvolvimento destes estudos relativamente ao desenvolvimento de cancros de alto risco na escala de Gleason e aos efeitos adversos inerentes aos fármacos.

## **7. Tiazolidinedionas (TZD) e a prevenção do cancro:**

Vários estudos indicam que indivíduos com diabetes têm um risco aumentado de desenvolver e morrer de vários tipos de cancro. A hiperinsulinémia é uma hipótese subjacente à associação entre a diabetes tipo 2 de obesos e cancro, sendo que, níveis elevados de insulina na diabetes tipo 2 estimulam os receptores de insulina em células cancerígenas, promovendo a divisão celular e crescimento. De facto os níveis elevados de insulina e de IGF-I (*Insulin-like growth factor 1*), um factor de crescimento e sobrevivência celular, devido aos efeitos proliferativos associados à via de sinalização da insulina, são considerados factores predisponentes no desenvolvimento de cancro. Vários agentes hipoglicemiantes estão a ser estudados para reduzir esta associação entre a diabetes tipo II e o cancro.<sup>20</sup>

O mecanismo de ação dos antidiabéticos orais do grupo das tiazolidinedionas (TZD) consiste em reduzir a produção de glucose hepática e aumentar a captação da mesma para o músculo esquelético, aumentando a eficácia da insulina endógena, isto é, melhorando a resistência à insulina e reduzindo a possibilidade de hiperinsulinémia.

As TZD's ligam-se a um receptor nuclear chamado receptor gama ativado por proliferadores de perioximas (*Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* , PPAR- $\gamma$ ) que por sua vez dimeriza com o recetor X retinóide (RXR), alterando a transcrição de numerosos genes alvo. A isoforma PPAR- $\gamma$  ocorre principalmente no tecido adiposo, no entanto também ocorre no músculo esquelético e vasos sanguíneos. O receptor sendo ativado por metabolitos dos ácidos gordos, assim como alguns fármacos usados no tratamento de

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

doenças metabólicas, funciona como um transdutor de estímulos nutricionais, metabólicos e farmacológicos culminando em alterações na transcrição génica.

As TZD's são agonistas exógenos que fazem com que o complexo PPAR- $\gamma$  -RXR se ligue ao DNA, promovendo assim a transcrição de vários genes cujos produtos são importantes na sinalização de insulina. Estes incluem a lipase proteica, a proteína transportadora de ácidos gordos, a proteína de ligação dos ácidos gordos ao adipócito, os transportadores insulino-dependentes Glut-4, fosfoenolpiruvato carboxicinase, entre outros.<sup>4</sup> O PPAR- $\gamma$  ativa um supressor de tumor potente como a *Liver Kinase B1* (LKB-1) e a via proliferativa *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR).

Atualmente, a única TZD comercialmente disponível é a pioglitazona que constitui a terapêutica de 3ª linha da diabetes tipo II.

Experiências com linhas celulares e estudos em animais têm sido feitos no sentido de provar a eficácia destes fármacos na prevenção de vários tipos de cancro, como do pulmão, da mama e coloretal, embora o mecanismo ainda não esteja bem elucidado.

Apesar de pertencerem ao mesmo grupo farmacológico, a pioglitazona e a rosiglitazona diferem quer na eficácia, quer nos efeitos secundários. Foi observado um risco significativamente acrescido de cancro da bexiga em doentes a tomar pioglitazona, o que não foi observado com a rosiglitazona, porém esta foi retirada do mercado em 2010 por estar associada a um aumento da incidência de enfarte do miocárdio.

No entanto foi observada uma diminuição de risco de desenvolver cancro do pulmão, da mama e coloretal com a toma de TZD's.<sup>20</sup>

## **8. Vacinas para o cancro**

Usar vacinas que estimulem o sistema imunitário para combater o cancro parece ser seguro e eficiente. No sistema imunitário, parte da defesa do organismo contra o cancro é levada a cabo diretamente pelas células, mais do que pelos anticorpos que circulam no sangue. Por exemplo, a presença de antígenos tumorais sobre as células cancerosas pode ativar certos glóbulos brancos (linfócitos e, num grau muito menor, monócitos), os quais realizam uma vigilância imunológica, procurando as células cancerosas e destruindo-as.<sup>21</sup> O papel fundamental do sistema imunitário em controlar o desenvolvimento de uma célula cancerígena é exemplificado por uma estatística surpreendente: o cancro tem 100 vezes mais

## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

possibilidades de aparecer nas pessoas que tomam medicamentos que inibem o sistema imunitário (por exemplo, por causa do transplante de um órgão ou de uma doença reumática) do que nas que têm um sistema imunitário normal.<sup>22</sup>

Alterações pré-malignas são induzidas por toxinas, exposição excessiva a raios UV, infecções virais ou simplesmente por mutações genéticas, que em situações normais são detetadas e destruídas por diferentes mecanismos do sistema imunitário.

É um passo fundamental na imunologia, pois desta forma é possível ativar o sistema imunitário de forma a atacar diretamente as células cancerígenas.

A administração de vacinas visa explorar este mecanismo como uma possível terapêutica.

Há três categorias de vacinas: a primeira categoria engloba imunostimulantes não específicos; a segunda engloba vacinas com um alvo específico baseado em antígenos expressos pelo tecido tumoral e que não são expressos em tecidos normais; a terceira categoria engloba vacinas multivalentes e ultravalentes que combinam vários antígenos numa só formulação com o objetivo de desencadear uma evasão imunológica.<sup>21</sup>

Embora a maior parte das vacinas para o cancro estejam indicadas para o tratamento do cancro já instalado, há de facto vacinas preventivas do cancro, das quais são exemplo a Cervarix® e Gardasil®.

Cervarix® é uma vacina recombinante não infecciosa preparada a partir de partículas tipo vírus (VLPs) altamente purificadas da principal proteína L1 da cápside dos tipos de HPV oncogénicos 16 e 18. Uma vez que as VLPs não contêm ADN viral não podem infetar as células, reproduzir-se ou provocar doença. Estudos em animais demonstraram que a eficácia das vacinas VLP L1 é largamente mediada pelo desenvolvimento da resposta imunitária humoral.<sup>24</sup>

Gardasil® é uma vacina quadrivalente recombinante não infecciosa, preparada a partir de VLPs altamente purificadas da proteína principal da cápside L1, dos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV.<sup>25</sup>

No entanto, apesar da Gardasil® englobar mais tipos de HPV, estima-se que o HPV -16 e -18 sejam responsáveis por 70% dos casos de cancro do colo do útero.

Foi feito um estudo de comparação de imunogenicidade e segurança entre a Cervarix® e a Gardasil®, realizado em 1106 mulheres, as quais foram estratificadas por



## **Prevenção farmacológica do cancro**

### **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

idade e posteriormente randomizadas (1:1) para receber Cevaxix® (0,1,6 meses) ou Gardasil® (0,2,6 meses).

Após a realização do estudo foram medidos os títulos de anti-corpos neutralizantes no soro, os quais apresentaram valores 2,3-4,8 vezes maiores para HPV-16 e 6,8-9,1 vezes maiores para HPV-18 após vacinação com Cevaxix® comparativamente com Gardasil®. A positividade de anti-corpos anti-HPV-16 e -18 em secreções vaginais apresentadas pelas células B também foram maiores após vacinação com Cevaxix® comparativamente com o grupo que recebeu Gardasil®.

Embora as diferenças de magnitude da resposta imune relativamente a estas duas vacinas ainda sejam desconhecidas, ambas apresentaram eficácia na proteção contra o HPV-16 e -18.<sup>26</sup>

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou estas vacinas para prevenir o cancro do colo do útero.<sup>23</sup>

Há ainda vacinas desenvolvidas, indicadas para tratamento do cancro já instalado, para evitar metastatizações do mesmo ou regredir o estado dessas metastatizações.<sup>21</sup>

## **9. Conclusão:**

A prevenção farmacológica do cancro é uma área de grande interesse da saúde pública. Apesar dos avanços na medicina a nível de diagnóstico e tratamento serem cada vez mais eficazes e apresentarem respostas cada vez mais rápidas, as taxas de mortalidade e morbidade associadas a esta patologia continuam a constituir um grave problema na nossa sociedade.

Neste sentido, a prevenção do aparecimento do cancro assume um papel de elevada importância nos dias de hoje.

O estudo de novas aplicações para fármacos indicados para outro tipo de patologias mostrou a existência de novas áreas de tratamento que até agora não tinham sido investigadas. Estes mostram ser uma alternativa eficaz e promissora na prevenção do aparecimento de cancro em pessoas saudáveis.

Os fármacos estudados são geralmente bem tolerados pelos seus utilizadores para a indicação terapêutica principal, porém vários estudos mostram as outras propriedades de aplicação destes fármacos, assim como a sua eficácia. No entanto há efeitos adversos

**Prevenção farmacológica do cancro**  
**Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

associados pelo que tem de se ponderar muito bem a relação benefício/risco para cada situação em particular.

De um modo geral, a prevenção farmacológica do cancro parece ser uma alternativa promissora e inovadora, no entanto, ainda muitas dúvidas permanecem, sendo necessário desenvolver mais estudos que complementem os já existentes, de modo a provar a eficácia destes medicamentos.

A elaboração deste trabalho foi sem dúvida muito enriquecedora para mim enquanto futura Farmacêutica, uma vez que para além de me permitir relembrar conhecimentos teóricos da minha formação permitiu-me adquirir novos conhecimentos tanto teóricos como científicos relativamente aos novos campos de aplicação destes fármacos.

**Prevenção farmacológica do cancro**  
**Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

**10. Bibliografia:**

1. Wiedemann, Gunther J.; Wiedemann, Sabine T. Pharmacological Prevention of Cancer. European Journal of Oncology Pharmacy. Volume 6. 2012;
2. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas – Orientações pragmáticas – Direção Geral de Saúde – Ministério da Saúde. Publicado em [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt) a 05/09/2012;
3. Rang & Dale. Farmacologia. Elsevier, tradução da 6ª edição, 2008;
4. Valassi, Helena P. Lima. Importância da via do Mevalonato nas neoplasias do córtex adrenal. Biblioteca digital de Teses e Dissertações da USP. 2011
5. Marcos, A. Martins da Costa Santiago. Estatinas – Efeitos Tóxicos e novas aplicações. Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa. 2011;
6. Campo, Vanessa Leiria; Carvalho, Ivone. Estatinas Hipolémicas e novas tendências terapêuticas. Química Nova, Vol.30, N°2,425-430,2007;
7. O que é o cancro da mama?- consultado em: <http://www.pop.eu.com/portal/publico-geral/tipos-de-cancro/cancro-da-mama/o-cancro-da-mama.html>;
8. Reate, C. Litzenburger; Powel, H. Brown. Advances in preventive Therapy for Estrogen-Receptor-Negative Breast Cancer. Risk, Prevention and Screening. Curr Breast Cancer. Rep (2014) 6:96-106;
9. Oliveira, VM; Aldighri, J. M.; Rinaldi, J. F. Quimioprevenção do cancro da mama. Departamento de obstetrícia e ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas e Departamento de Saúde Materno-Infantil da Faculdade de Saúde da USP, São Paulo, SP;
10. Lee, S.H.; Park, T. J.; Bae, M. H.; Choi, S. H.; Cho, S. Y.; Joo, K. J.; Know, C. H.; Park, H. J. Impact of treatment with Statins on Prostatic-Specific Antigen and Prostate Volume in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. Korean J. Urology. 2013, Nov; 54; 750-755.
11. Martins I.; Morgados S.; Neves B. Prevenção Primária do Carcinoma Colorretal. Revista Portuguesa de Coloproctologia; 18-22;
12. Gosh, Nilanjan; Chaki, Rituparna; Mandal, Vivekananda; Mandal, Subash C. COX-2 as a Target for cancer chemotherapy. Institute of Pharmacology Polish Academy of Sciences. 2010, 62, 233-244;
13. Chan, Andrew T., M. D., M. P. H., Shuji Ognio, M. D., Ph. D., and Charles S. Fuchs, M. D., M. P. H.. Aspirin and the Risk of Colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. The New England Journal of Medicine. May 24, 2007; Vol.356, N°21, 2131-2142;

**Prevenção farmacológica do cancro**  
**Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

14. Aprovação de Celocoxib na terapêutica de polipose adenomatosa familiar, consultado em:  
<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/drugandbiologicapprovalreports/ucm121597.html>;
15. Khunder, SA; Mutgi AB. Breast Cancer and NSAID use: a meta-analyses. British Journal of Cancer (2001), 84 (9), 1188-1192;
16. Harris, Randall E.; Beebe-Donk, Joanne; Alshafie, Galal A. Reduction in the risk of Human Breast Cancer by Selective Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. BMC Cancer 2006, 6:27;
17. Wrodawski, Marco Langer; Cohen, David Jacques; Pompeo, António C. L. Uso de inibidores da 5-alfa-redutase como quimioprolifaxia do câncer da próstata: análise crítica dos resultados dos clinical trials. Grupo editorial Moreira JR;
18. Thompson, Ian M.; Goodman, Phyllis J.; Tangen, Catherine M.; M. Scoot, Lucia; Miller, Gary J.; Ford, Leslie G.; Lieber, Michael M.; Cespedes, R. Duane; Atkin, James N.; Lippman, Scoot M.; Charlin, Susie M.; Ryan, Anne; Szczepanek, Connie M.; Crowley, Jonh J.; Coltman, Charles A. The Influence of Finasterid on the development of Prostate Cancer. The New England Journal of Medicine, July,17, 2003, vol.349, nº3;
19. Andriole, Gerald L.; Bostwick, David G.; Brawley, Otis W.; Gomella, Leonard G.; Marberger, Michael; Montorsi, Francesco; Pettaway, Curtis A.; Tammela, Tuevo L.; Teloken, Claudio; Tindall, Donald J.; Somerville, Matthew C.; Wilson, Timothy H.; fowler, Ivy L.; Rittmaster, Roger S. Effect of Duasterid on the risk of Prostate cancer. The New England Journal of Medicine, 2010, vol.362,nº 13, 1192-1202;
20. Colmers, I.N.; Boeker, S. L.; Johnson, J. A. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Elsevier Masson. Diadetes and Metabolism, 38(2012), 475-484;
21. Walker, Anthony. Cancer vaccines-hope or hype?. Cancer world, Sep/Oct 2004;
22. . O cancro e o sistema imunitário, consultado em : <http://www.manualmerck.net/?id=189>;
23. Cancer Vaccines, consultado em:  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/cancer-vaccines>;
24. Resumo das Características do Medicamento, Cervarix, consultado em:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf);

**Prevenção farmacológica do cancro**  
**Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

25. Resumo das Características do Medicamento, Gardasil, consultado em:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf);
26. Einstein, Mark H.; Baron, Mira; Levin, Myron J.; Chatterjee, Archana; Edwards, Robert P.; Zeep, Fredd; Charletti, Isabelle; Dessy, Francis J.; Trofa, Andrew F.; Schuind, Anne; Dubin, Gary. Comparison of the Immunogenicity and Safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy woman aged 18-45 years. Human Vaccines October, 2009, 5:10, 705-719.