

SAÚDE PÚBLICA NO SÉCULO XXI: UMA ABORDAGEM SOBRE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VOLUME 1

Organizadora:
Jannieres Darc da Silva Lira



SAÚDE PÚBLICA NO SÉCULO XXI: UMA ABORDAGEM SOBRE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VOLUME 1

Organizadora:
Jannieres Darc da Silva Lira



Editora Omnis Scientia

SAÚDE PÚBLICA NO SÉCULO XXI: UMA ABORDAGEM SOBRE CIÊNCIAS FARMACÊU-
TICAS

Volume 1

1ª Edição

Triunfo – PE
2020

Editor-Chefe

Me. Daniel Luís Viana Cruz

Organizador (a)

Ma. Jannieres Darc da Silva Lira

Conselho Editorial

Dra. Pauliana Valéria Machado Galvão

Dr. Wendel José Teles Pontes

Dr. Walter Santos Evangelista Júnior

Dr. Cássio Brancaleone

Dr. Plínio Pereira Gomes Júnior

Editores de Área – Ciências da Saúde

Dra. Camyla Rocha de Carvalho Guedine

Dr. Leandro dos Santos

Dr. Hugo Barbosa do Nascimento

Dra. Pauliana Valéria Machado Galvão

Assistentes Editoriais

Thialla Larangeira Amorim

Andrea Telino Gomes

Imagem de Capa

Freepik

Edição de Arte

Leandro José Dionísio

Revisão

Os autores



Este trabalho está licenciado com uma Licença Creative Commons – Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.

O conteúdo abordado nos artigos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

S255 Saúde pública no século XXI [livro eletrônico] : uma abordagem sobre ciências farmacêuticas: volume 1 / Organizadora Jannieres Darc da Silva Lira. – Triunfo, PE: Omnis Scientia, 2020. 112 p. : il. ; PDF

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-991674-7-8

DOI 10.47094/978-65-991674-7-8

1. Farmácia – Pesquisa – Brasil. 2. Saúde pública. I. Lira, Jannieres Darc da Silva.

CDD 615.1

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Editora Omnis Scientia

Triunfo – Pernambuco – Brasil

Telefone: +55 (87) 99656-3565

editoraomnisscientia.com.br

contato@editoraomnisscientia.com.br



PREFÁCIO

Desde os primórdios da humanidade, quando os nossos ancestrais começaram a observar os efeitos biológicos das plantas, já havia nesse comportamento empírico, um embrião que viria a se chamar farmacologia. Essa ciência, que tem seu início misturado com a história da terapêutica, é considerada como tal, desde o século XIX. E é inegável sua contribuição para o aumento da expectativa de vida de nossa espécie, bem como dos animais domésticos. Em menos de um século de seu *status* de ciência, se apresenta como base da conhecida indústria farmacêutica, que muitas vezes é colocada como ré da exploração dos enfermos por meio de ganhos vultuosos. Mas a face dessa ciência que poucos conhecem e que não é noticiada, forma-se de um grupo de abdicados estudantes e pesquisadores que pensam no melhor para o seu próximo. Nesse livro, os leitores lerão as contribuições, que embora pequenas, se somam a muitas outras para que neste século tenhamos uma saúde melhor para todos.

Em nossos livros selecionamos um dos capítulos para premiação como forma de incentivo para os autores, e entre os excelentes trabalhos selecionados para compor este livro, o premiado foi o capítulo 2, intitulado “Adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com insuficiência renal crônica”.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....10 **FATORES ASSOCIADOS À AUTOMEDICAÇÃO EM UMA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA** **FAMÍLIA**

Ingrid Jordana Ribeiro Dourado

Débora Aparecida da Silva Santos

Franciane Rocha de Faria

Leticia Silveira Goulart

DOI: 10.47094/978-65-991674-7-8.10-22

CAPÍTULO 2.....23 **ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EM PACIENTES COM INSUFICIÊN-** **CIA RENAL CRÔNICA**

Maronne Quadros Antunes

Jennifer Estéfany Teixeira Santos

Nádia Cristina Neves da Silva

Ricardo Lopes Rocha

Heloisa Helena Barroso

Eurislene Moreira Antunes Damasceno

Bianca Montalvão Santana

Patrícia de Oliveira Lima

Herlon Fernandes de Almeida

Marcos Luciano Pimenta Pinheiro

DOI: 10.47094/978-65-991674-7-8.23-33

CAPÍTULO 3.....34
**PRESCRIÇÃO FARMACÊUTICA DE FIBRAS NA FARMACOTERAPÊUTICA DO PA-
CIENTE OBESO**

Heloísa Helena Figuerêdo Alves

Max Denisson Maurício Viana

DOI: 10.47094/978-65-991674-7-8.34-48

CAPÍTULO 4.....49
**AVALIAÇÃO DA OXIDAÇÃO DE LDL E O EMPREGO DOS ANTIOXIDANTES NA ATE-
ROSCLEROSE**

Patricia Virna Sales Leão

Janayna Lisboa de Oliveira

Ana Laura da Silva Ferreira

Francisco Cardoso Figueiredo

DOI: 10.47094/978-65-991674-7-8.49-57

CAPÍTULO 5.....58
POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

Sybelle Christianne Batista de Lacerda Pedrosa

DOI: 10.47094/978-65-991674-7-8.58-67

CAPÍTULO 6.....68
NEUROIMUNOMODULAÇÃO DO ESTRESSE E SUA BIDIRECIONALIDADE

Alexandre Kadymiel de Lima Alves

Claire Albuquerque do Nascimento

Alyne Almeida de Lima

Max Denisson Maurício Viana

DOI: 10.47094/978-65-991674-7-8.68-80

CAPÍTULO 7.....81
**PRESCRIÇÃO DE FITOTERÁPICOS POR PROFISSIONAIS MÉDICOS NA ESTRATÉ-
GIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA**

Lucas Silva Peixoto

Thaysa Barbosa Araújo

Magda de Mattos

Maurício Farias Couto

Letícia Silveira Goulart

DOI: 10.47094/978-65-991674-7-8.81-94

CAPÍTULO 8.....95
EFEITO ANTIPARASITÁRIO DA PRÓPOLIS BRASILEIRA: UMA REVISÃO

Naianny Lívia Oliveira Nascimento Mergulhão

Max Denisson Maurício Viana

Alyne Almeida de Lima

DOI: 10.47094/978-65-991674-7-8.95-106

POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

Sybelle Christianne Batista de Lacerda Pedrosa

Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) – Petrolina (PE), Brasil

Endereço para correspondência: Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). Avenida José de Sá Maniçoba – Centro - 56304-205, Petrolina, PE, Brasil. Telefone: (87) 99926-1575
E-mail: sybelle.pedrosa@univasf.edu.br

<http://lattes.cnpq.br/1372690798828484>

RESUMO: O câncer é caracterizado por crescimento celular descontrolado e capacidade de migração celular do local de origem para outros órgãos. Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos nesta patologia e os progressos realizados na terapêutica do câncer, a toxicidade e a resistência aos fármacos tradicionais ainda constituem um grande desafio no tratamento do câncer. Assim, torna-se relevante as pesquisas por novos alvos terapêuticos buscando obter êxito na sua terapêutica. Nesta perspectiva, o presente trabalho propôs realizar uma ampla revisão dos potenciais alvos terapêuticos envolvidos em neoplasias. A metodologia utilizada incluiu as bases de dados *Pubmed/Medline* e *Science Direct* e descritores padronizados como *multi-target drugs*, *anticancer agentes*, *telomerase* e *polypharmacology*, a pesquisa abrangeu artigos originais e revisão, entre o período de 2009 a 2019 e no idioma inglês. Foram selecionados 40 artigos e os alvos farmacológicos encontrados foram as enzimas COX-2 e telomerase, mecanismos autofágicos, microambiente tumoral, polifarmacologia, além de estratégia para o planejamento de fármacos baseado em múltiplos alvos terapêuticos. Com isso, o presente estudo permite contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos antitumorais que sejam mais efetivos e seletivos para células cancerígenas, assim, possibilitando o aumento da sobrevida e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

PALAVRAS-CHAVES: Neoplasia. Polifarmacologia. Antitumoral.

POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS FOR CANCER TREATMENT

ABSTRACT: Cancer is characterized by uncontrolled cell growth and the ability of cell charging from the place of origin to other organs. Despite advances in understanding the mechanisms involved in this disease and the progress achieved in cancer therapy, the toxicity and the resistance to the traditional drugs still constitutes a major challenge in the treatment of cancer. Thus, it is relevant

as researches for new therapeutic targets to achieve success in cancer therapy. In this perspective, this work proposed conduct a wide review of cancer potential therapeutic targets. The methodology used included the Pubmed/Medline and Science Direct databases and descriptors: multi-target drugs, anticancer agents, telomerase and polypharmacology, this work included original researches and reviews, between the period 2009-2019 and English language. We selected 40 articles and were found the COX-2 and telomerase enzymes, autophagic mechanisms, tumor microenvironment, polypharmacology and the drug design strategy based on multiple therapeutic targets. Thus, the present work intends contribute for the development of new anticancer drugs effective and selective for the cancer cells, thus, increasing survival and improving the health of oncological patients.

KEY-WORDS: Neoplasia. Polypharmacology. Antitumoral.

1. INTRODUÇÃO

A terapêutica anticâncer consiste em uma ou mais intervenções, como remoção cirúrgica do tumor, radioterapia e quimioterapia antineoplásica (VIDEIRA; REIS; BRITO, 2014). A quimioterapia surgiu na década de 40 com a utilização das mostardas de nitrogênio que são poderosos agentes alquilantes e antimetabólitos. Após o sucesso inicial desses compostos, vários outros fármacos antitumorais foram desenvolvidos. Além dessas, outras abordagens farmacológicas têm sido utilizadas: a terapia alvo-direcionada, tais como a hormonioterapia e a imunoterapia comumente combinada com agentes citotóxicos (CARNEIRO *et al.*, 2015; NGUYEN-NIELSEN *et al.*, 2015).

Avanços foram realizados no tratamento do câncer, mas ainda persistem os efeitos colaterais nas células normais de crescimento rápido, como as do epitélio intestinal, folículos pilosos e as da medula óssea, causando diarreia, náuseas, vômitos, alopecia e maior susceptibilidade às infecções (BRANDÃO *et al.*, 2010). Nesse contexto, a busca por novos fármacos antitumorais é contínua e fundamentada na necessidade de alternativas com maior eficácia e com menos eventos adversos para os pacientes oncológicos. Assim, o desenvolvimento de fármacos capacidade-alvo direcionados para alvos moleculares específicos envolvidos em vias de sinalização desreguladas torna-se relevante para a terapêutica anticâncer (MARSICO; GORMALLY, 2015; ROSKOSKI JR, 2015; MONROIG *et al.*, 2015).

Outro grande obstáculo da terapia anticâncer se deve a resistência dos alvos terapêuticos. Os progressos realizados ao longo dos últimos anos para compreender os mecanismos de resistência, como a descoberta de mutações, permitiram conhecer diversas possibilidades para superar a resistência e desenvolver novos fármacos (HU; ZHANG, 2016). Embora os recentes avanços na medicina resultem no aumento da sobrevida dos pacientes oncológicos, a recidiva da doença ainda persiste, sendo este um empecilho para a sobrevivência a longo prazo (SMITH *et al.*, 2013).

A quimioterapia do câncer afeta tanto os alvos biológicos das células normais, como os presentes nas células cancerígenas que se proliferam rapidamente. Em contraste, a terapia-alvo é destinada a direcionar o fármaco para as células tumorais sem interferir no crescimento das células normais

(ARAVIND *et al.*, 2012). Esta modalidade terapêutica ocorre por meio da interação entre o composto bioativo e moléculas-alvo específicas, com o propósito de inibir o crescimento e disseminação das células tumorais com mínimos efeitos citotóxicos (ALIBOLANDI *et al.*, 2015; BALASHANMUGAM *et al.*, 2014).

Nesta perspectiva, baseada em estudos sobre alvos terapêuticos para o câncer, o presente trabalho propôs revisar novos alvos farmacológicos com a finalidade de verificar os possíveis mecanismos de ação envolvidos no desenvolvimento e progressão de neoplasias que possam colaborar em pesquisas para a descoberta e planejamento de novos fármacos antitumorais.

2. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi fundamentada na pesquisa de artigos científicos originais e revisão indexadas nas bases de dados eletrônicas: *PubMed/Medline* e *Science Direct*. Delimitando-se o período de 2009 a 2019. A estratégia de busca incluiu a utilização dos seguintes descritores: *multi-target drugs*, *anticancer agentes*, *polypharmacology* e *telomerase*. Os descritores foram digitados no idioma inglês, e os artigos foram selecionados de acordo com o grau de relevância para a proposta desta revisão, devendo ter sido publicados no período citado, sendo estes os critérios de inclusão. Foram selecionados para este estudo 40 artigos científicos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Perspectivas de novos Alvos terapêuticos para o câncer

3.1.1 COX-2 – Câncer e Inflamação

Dentre as moléculas alvos superexpressas em muitas células tumorais, encontra-se a ciclooxigenase-2 (COX-2) sendo considerada uma potente proteína alvo para a terapêutica do câncer (BHAT *et al.*, 2014).

As COXs são enzimas conhecidas por converterem o ácido araquidônico em prostaglandinas (PGs). São classificadas em três subtipos: COX-1, COX-2 e COX-3 (SHAMSUDIN *et al.*, 2014). Essas isoformas diferem na sua expressão e funções fisiológicas e patológicas. A COX-1 é expressa continuamente na maioria dos tecidos normais, a COX-3, principalmente no sistema nervoso central, enquanto a COX-2 é induzida. A expressão de COX-2 aumenta quando induzida por estímulos, tais como citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento e promotores de tumor, contudo permanece ausente na maioria dos tecidos normais (PENG *et al.*, 2014; TOLBA *et al.*, 2014). As prostaglandinas E (PGE₂) desempenham funções na tumorigênese, tais como proliferação celular, angiogênese, apoptose e metástase (VO *et al.*, 2013).

Uma outra relação entre inflamação e o câncer se deve à presença de células e mediadores do sistema imune inato na maioria dos tipos de câncer, independentemente de existir inflamação. Isto ocorre em razão das alterações oncogênicas induzirem as vias inflamatórias em células pré-malignas e malignas. Desse modo, não apenas a inflamação pode causar câncer, mas também o câncer é capaz

de produzir inflamação (CRUSZ; BALKWILL, 2015). Essa associação se confirma em estudos que mostraram pacientes recebendo baixas doses de aspirina (inibidor das COXs) diariamente por mais de cinco anos obtiveram resultados positivos para o tratamento do câncer (JONSSON *et al.*, 2013). De acordo com Zelenay *et al.* (2015), a aspirina combinada com imunoterapia promove regressão mais rápida do tumor, em contraste com a imunoterapia isolada.

3.1.2 Enzima Telomerase

Outro alvo terapêutico de interesse no desenvolvimento de fármacos anticâncer é a enzima telomerase (SÁNCHEZ-PERIS *et al.*, 2016; CHEN *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2016). A reativação ou *up-regulation* da telomerase é observada em pelo menos 90% dos tumores humanos (DOGAN; AVCI, 2018).

Os telômeros são estruturas nucleoproteicas, localizadas nas extremidades dos cromossomos, e sendo encurtados a cada ciclo de divisão celular. O encurtamento dos telômeros faz as células pararem a divisão quando um comprimento mínimo é atingido (limite de Hayflick), por conseguinte as células sofrem senescência replicativa e apoptose (AIT-AISSA *et al.*, 2016). Os telômeros são sintetizados pela telomerase, um complexo enzimático de ribonucleoproteínas formado por duas subunidades: a proteica catalítica (transcriptase reversa telomerase, TERT) e uma grande subunidade de RNA (RNA telomerase, TER). Esta enzima auxilia a DNA polimerase RNA-dependente na replicação linear dos cromossomos através da síntese *de novo* das repetições teloméricas. Com isso, impede o encurtamento progressivo dos telômeros, que ocorreria na sua ausência completa ou parcial (SARETZKI, 2014).

O fator limitante para a ação enzimática é a expressão da transcriptase reversa telomerase, e a maioria das células somáticas humanas não apresenta atividade da telomerase devido a ausência de TERT (CRHÁK *et al.*, 2019). A TERT pode também regular o sinal de danos no DNA, mantendo as histonas modificadas e alterar a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *radical oxygen species*), as quais podem resultar na instabilidade genômica (SINGHAPOL *et al.*, 2013).

A regulação da telomerase nas células neoplásicas ocorre através de vários mecanismos, incluindo aumento da transcrição de TERT e/ou TER, perda de repressores transcripcionais de TERT, mutações na região promotora do gene TERT (resultando na transativação deste gene), várias quinases fosforilam e aumentam a atividade de TERT e amplificação gênica de TERT e/ou TER. Como consequência da *up-regulation*, as células tumorais alcançam um potencial replicativo ilimitado, conferindo imortalidade (REDDEL, 2014).

3.1.3 Mecanismos autofágicos

As células cancerígenas sobrevivem no ambiente de estresse com fornecimento de nutrientes limitado. Os metabólitos de baixo peso molecular gerados na autofagia permitem a sobrevivência celular (HANAHAN; WEINBERG, 2011). A autofagia é um processo catabólico mediado por lisossomos para degradação e reciclagem dos componentes citoplasmáticos, sendo importante para

manutenção da homeostasia celular.

Geralmente, a autofagia é citoprotetora quando a célula passa por privação de nutrientes ou quimioterapia. No entanto, pode se tornar citotóxica, dependendo da extensão e fluxo da autofagia, e competência apoptótica (ENG; ABRAHAM, 2011). Ambas as autofagias citoprotetora e citotóxica podem regular a via fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K)/proteína quinase B (AKT) para promover a apoptose celular. Estudos recentes têm sugerido uma relação entre fosfolipase D (PLD) e atividade AKT em diversos tipos de câncer (CHAUVIN *et al.*, 2016; BRUNTZ *et al.*, 2014; TOSCHI *et al.*, 2009). A autofagia também parece regular a migração celular, por ter sua inibição associada à redução da invasão celular, no que se refere às secreções de enzimas proteolíticas autofágicas-dependente durante a metástase (KENIFIC; DEBNATH, 2015). Além disso, existem evidências indicativas que o controle e a modificação do mecanismo de degradação autofágico relaciona-se com a tumorigênese. Dessa maneira, alterando-se a via autofágica no interior da célula pode conduzir a uma nova estratégia para o planejamento de terapias anticâncer mais eficazes (ADHAULIYA *et al.*, 2016).

3.1.4 Microambiente tumoral

Fisiologicamente, o estroma celular em indivíduos saudáveis é uma barreira física contra a tumorigênese. No entanto, as células neoplásicas produzem várias alterações para convertê-lo em um microambiente tumoral favorável ao seu crescimento. Isto implica na migração de células do estroma, remodelação da matriz extracelular, vascularização, acidez e hipóxia (MERIC-BERNSTAM; MILLS, 2012; JUNTILA; DESAUVAGE, 2013).

Assim, o microambiente tumoral pode influenciar a resposta farmacológica e mediar a resistência aos fármacos pelos seguintes mecanismos: (a) sinalização de fatores solúveis ou moléculas de adesão celular; (2) interferir a interação entre o fármaco e o alvo molecular; (3) imunossupressão e (4) crescimento tumoral acelerado. Em adição, a adesão das células cancerígenas às proteínas da matriz extracelular pode suprimir a resposta farmacológica através da sinalização mediada pelo receptor integrina $\beta 1$. Similarmente, os fatores solúveis secretados pelas células do estroma, tais como IL-6 e proteases catépsina, também demonstram diminuir a eficácia terapêutica (OLSON; JOYCE, 2013; SHREE *et al.*, 2011). A resistência aos antitumorais produzida pelo microambiente tumoral pode ser iniciada por múltiplas linhagens de células e componentes estruturais do estroma, incluindo, fibroblastos, células endoteliais, perícitos, fibras musculares lisas, neutrófilos, macrófagos, integrinas, fibronectinas, colágenos, células dendríticas, células *natural-killer* e outros tipos de linfócitos (SAMADI *et al.*, 2015).

A relação entre o microambiente tumoral, a inflamação crônica e as alterações funcionais do sistema imune permitem a secreção de fatores solúveis, citocinas e outros segundos mensageiros endógenos pelas células cancerígenas e estromais (SWARTZ; LUND, 2012). Deste modo, Wang e Dubois (2010) relataram os mediadores lipídicos conhecidos coletivamente como oxilipinas sendo importantes reguladores do microambiente tumoral. Esses lipídios derivados dos ácidos araquidônico e linoleico influenciam a polaridade das células estromais e modulam a progressão do tumor através

de vários mecanismos, tais como ativação de receptores específicos nas células cancerosas que facilitam a proliferação celular, migração e invasão; também induzem a secreção de fatores angiogênicos e fornecem suporte para metástase (WANG; DUBOIS, 2010). Uma melhor compreensão do envolvimento das oxilipinas no câncer pode nortear o planejamento de novas alternativas terapêuticas anticâncer (APAYA; CHANG; SHYUR, 2016).

3.1.5 Polifarmacologia no tratamento do câncer

Devido aos avanços dos estudos moleculares, os esforços para a descoberta de novas moléculas bioativas têm se amplificado. A concepção de “um fármaco um alvo” foi transformada para “um fármaco alvos múltiplos”, conhecido como polifarmacologia (XIADONG *et al.*, 2018).

Assim, a polifarmacologia surge como novo paradigma na descoberta de fármacos. Os fenômenos polifarmacológicos incluem: (a) um fármaco agindo em múltiplos alvos de uma única doença, ou (b) um fármaco atuando em vários alvos pertencentes a múltiplas doenças. Essas abordagens visam descobrir alvos antes desconhecidos para medicamentos já existentes (também conhecido como reposicionamento) (OPREA; MESTRES, 2012). Para isto é necessário a integração sistemática de diferentes áreas, incluindo modelagem computacional, síntese orgânica, testes farmacológicos *in vitro/in vivo* e estudos clínicos (DAR *et al.*, 2012).

Dessa forma, o conceito da polifarmacologia é particularmente interessante no contexto do câncer e da “*tríade da morte*” envolvida nesta doença. Esta tríade consiste em três eixos principais: crescimento do tumor primário, metástase e resistência à fármacos. Cada um desses eixos é constituído de alvos moleculares independentes e responsáveis pelas características desta patologia. Com isso, para obtenção de um tratamento eficaz, seria importante o fármaco atuar em múltiplos alvos biológicos. De fato, a combinação de quimioterápicos antineoplásicos atinge diversos alvos. No entanto, a maioria dessas terapias combinatórias atuam em apenas um alvo dos eixos da “*tríade da morte*”. Desse modo, seria benéfico se o agente anticâncer tivesse como alvos os três eixos da tríade com o propósito de aumentar a eficácia terapêutica (JANSSON *et al.*, 2015). Neste sentido, a abordagem polifarmacológica pode potencializar a eficácia (de forma aditiva ou sinérgica) de agentes clássicos alvo-único, proporcionando uma menor resistência e redução dos efeitos adversos (APAYA *et al.*, 2016).

3.1.6 Planejamento de fármacos multi-alvos

As estratégias fundamentadas no conhecimento das estruturas dos alvos moleculares ou dos complexos ligante-receptor permitem o planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor (SBDD, do inglês *structure-based drug design*). Em contraste, quando a estrutura do alvo eleito não é conhecida, métodos de planejamento de fármacos baseado na estrutura do ligante (LBDD, do inglês *ligand-based drug design*) podem ser utilizados. Em muitos casos, o uso integrado de estratégias de SBDD e LBDD pode fornecer informações úteis no planejamento de novos fármacos, por meio da sinergia e complementaridade de conhecimentos entre as estratégias (ANDRICOPULO *et*

al., 2009).

Uma nova abordagem no planejamento de fármacos baseia-se em múltiplos alvos terapêuticos (MTDD, do inglês *multi-target drug design*) e parece ser promissora devido a crescente evidência das doenças complexas multifatoriais, como as neurológicas, infecciosas e o câncer serem consideradas poligênicas e englobarem várias proteínas sinalizadoras. O desenvolvimento do MTDD constitui em duas estratégias: a combinação de farmacóforos de ligantes alvo-único e o *screening* de compostos através da aplicação simultânea de múltiplos modelos computacionais para identificar moléculas bioativas com diferentes atividades biológicas (BOTTEGONI *et al.*, 2012; LAVECCHIA; CERCHIA, 2016).

As principais vantagens do MTDD consistem em atenuar os problemas farmacocinéticos, reduzir as interações entre fármacos e amenizar a resistência farmacológica. Diversos trabalhos mostraram que a estratégia MTDD geralmente exibe um maior sinergismo, em comparação com a associação de vários fármacos (LECOUTEY *et al.*, 2014; SHANG *et al.*, 2014).

Embora o MTDD seja potencialmente reconhecido na perspectiva da química medicinal, ainda representa um grande desafio para o planejamento de novos fármacos. Isto se deve aos problemas relacionados com a identificação e otimização de uma série de compostos destinados a múltiplos alvos ainda continuarem insolucionáveis (Prati, ULIASSI; BOLOGNESI, 2014).

4. CONCLUSÃO

As células cancerígenas apresentam moléculas sinalizadoras que coordenam a proliferação celular de forma descontrolada. Atualmente, os fármacos são planejados com a finalidade de interagir com essas moléculas alvos e conduzir a eliminação exclusivamente ou quase exclusivamente das células tumorais. Nessa perspectiva, a terapia-alvo é considerada uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento do câncer, assim reduzindo suas atividades sobre as células normais e as reações adversas dos antineoplásicos. A presente revisão apresentou potenciais alvos terapêuticos para o câncer, tais como a enzima COX-2 envolvida no processo inflamatório, a enzima telomerase reguladora da replicação celular, mecanismos bioquímicos autofágicos e a regulação do microambiente tumoral como promissores alvos farmacológicos para o desenvolvimento de novos fármacos antitumorais. O conhecimento de alvos terapêuticos do câncer permite otimizar o planejamento de fármacos que atuem em múltiplos alvos envolvidos nesta patologia, como a estratégia MTDD e a abordagem polifarmacológica. Com isso, a busca por novos alvos terapêuticos que possam ser atingidos por um determinado fármaco é a principal base para potencializar a eficácia da terapia anticâncer tornando-a mais seletiva e com menos efeitos colaterais.

6. REFERÊNCIAS

- ADHAULIYA, N.; ANUPAMA, N.; KALAPPANAVAR, A.N; ALI, I.M.; RAJESHWARI, G. ANNI-GERI. Autophagy: A boon or bane in oral câncer. **Oral Oncology**, v. 61, p. 120-126, 2016.
- AIT-AISSA, K., EBBEN, J.D., KADLEC, A.O., BEYER, A.M. Friend or foe? Telomerase as a pharmacological target in cancer and cardiovascular disease. **Pharmacol Res**, n. 111 p. 422-433, 2016.
- ALIBOLANDI, M.; RAMEZANI, M.; SADEGHI, F.; ABNOUS, K.; HADIZADEH, F. Epithelial cell adhesion molecule aptamer conjugated PEG-PLGA nanopolymersomes for targeted delivery of doxorubicin to human breast adenocarcinoma cell line *in vitro*. **Int J Pharm**, v. 479, n. 1, p. 241-251, 2015.
- ANDRICOPULO, A.D.; SALUM, L.B.; ABRAHAM, D.J. Structure-based drug design strategies in medicinal chemistry. **Curr Top Med Chem**, v. 9, n. 9, p.771-790, 2009.
- APAYA, M.K.; CHANG, M.; SHYUR, L. Phytomedicine polypharmacology: Cancer therapy through modulating the tumor microenvironment and oxylipin dynamics. **Pharmacol Therapeut**, v. 162 p. 58-68, 2016.
- ARAVIND, A.; JEYAMOHAN, R.P.; NAIR, R.; VEERANARAYANAN, S.; NAGAOKA, Y.; YOSHIDA, Y.; MAEKAWA, T.; KUMAR, D.S. AS1211 aptamer tagged PLGA-lecithin-PEG nanoparticles for tumor cell targeting and drug delivery. **Biotechnol Bioeng**, v.109, n. 11, p. 2920-2931, 2012.
- BALASHANMUGAM, M.V.; NAGARETHINAM, S.; JAGANI, H.; JOSYULA, V.R.; ALROHAIMI, A.; UDUPA, N. Preparation and characterization of novel PBAE/PLGA polymer blend microparticles for DNA vaccine delivery. **Sci World J**, v. 2014, p.1-9, 2014.
- BHAT, I.A.; RASOOL, R.; QASIN, I.; MASOODI, K.Z.; PAUL, S.A.; BHAT, B.A.; GANAIE, F.A.; AZIZ, S.A.; SHAH, Z.A. COX-2 overexpression and -8473 T/C polymorphism in 3'UTR in non small cell lung cancer. **Tumor Biol**, v. 35, n. 11, p. 11209-11218, 2014.
- BOTTEGONI, G.; FAVIA, A.D.; RECANATINI, M.; CAVALLI, A. The role of fragment-based and computacional methods in polypharmacology. **Drug Discov Today**, v. 17, n. 1-2, p. 23-34, 2012.
- BRANDÃO, H.N.; DAVID, J.P.; COUTO, R.D.; NASCIMENTO, J.A.P.; DAVID, J.M. Química e farmacologia de quimioterápicos anti-neoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**. v. 33, n. 6, p.1359-1369, 2010.
- BRUNTZ, R.C.; TAYLOR, H.E.; LINDSLEY, C.W.; BROWN, H.A. Phospholipase D2 mediates survival signaling through direct regulation of AKT in glioblastoma cells. **J Biol Chem**, v. 289, n. 2, p. 600-616, 2014.
- CARNEIRO, R.M.; CARNEIRO, B.A.; AGULNIK, M.; KOPP, P.A.; GILES, F.J. Targeted therapies in advanced differentiated thyroid cancer. **Cancer Treat Rev**, v. 41, n. 8, p. 690-698, 2015.
- CHAUVIN, L. *et al*. Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids increase the efficacy of docetaxel in mammary cancer cells by downregulating Akt and PKCepsilon/delta-induced ERK pathways. **Biochim Biophys Acta**, v. 1861, n. 4, p. 380-390, 2016.
- CHEN, F.; ZHUANG, X.; LIN, L.; YU, P.; WANG, Y.; SHI, Y.; HU, G.; SUN, Y. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. **BMC Med**, v. 13, n. 1, 2015.
- CRHÁK, T.; ZACHOVÁ, D.; FOJTOVÁ, M.; SÝKOROVÁ, E. The region upstream of the telomerase everse transcriptase gene is essential for in planta telomerase complementation. **Plant Sci**, v.

281, p. 41-51, 2019.

DAR, A.C.; DAS, T.K.; SHOKAT, K.M.; CAGAN, R.L. Chemical genetic discovery of targets and anti-targets for cancer polypharmacology. **Nature**. v. 486, n. 7401, p. 80–84, 2012.

DOGAN, F.; AVCI, C.G. Correlation between telomerase and mTOR pathway in cancer stem cells. **Gene**. v. 641, p. 235-239, 2018.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**. v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HU, X.; ZHANG, Z. Understanding the genetic mechanisms of cancer drug resistance using genomic approaches. **Trends Genet**, v. 32, n. 2, p. 127-137, 2016.

JANSSON, P.J. *et al.* The renaissance of polypharmacology in the development of anti-cancer therapeutics: inhibition of the “Triad of Death” in cancer by di-2-pyridylketone thiosemicarbazones. **Pharmacol Res**, v. 100, p. 255-260, 2015.

JONSSON, F.; YIN, L.; LUNDHOLM, C.; SMEDBY, K.E.; CZENE, K.; PAWITAN, Y. Low-dose aspirin use and cancer characteristics: a population-based cohort study. **Br J Cancer**, v. 109, n. 7, p. 1921-1925, 2013.

JUNTILA, M.R.; DE SAUVAGE, F.J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. **Nature**, v. 501, n. 7467, p. 346–54, 2013.

KENIFIC, C.; DEBNATH, J. Cellular and metabolic functions for autophagy in cancer cells. **Trends Cell Biol**, v. 25, n. 1, p. 37-45, 2015.

LAVECCHIA, A.; CERCHIA, C. *In silico* methods to address polypharmacology: current status, applications and future perspectives. **Drug Discov Today**, v. 21, n. 2, p. 288-298, 2016.

LECOUTEY, C. *et al.* Design of donecopride, a dual serotonin subtype 4 receptor agonist/acetylcholinesterase inhibitor with potential interest for Alzheimer’s disease treatment. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.**, v. 111, n. 36, p. 3825-3830, 2014.

LI, P.; WU, M.; WANG, J.; SUI, Y.; LIU, S.; SHI, D. NAC selectively inhibit cancer telomerase activity: A higher redox homeostasis threshold exists in cancer cells. **Redox Biol**, v. 8, p. 91-97, 2016.

MARSICO, G.; GORMALLY, M.V. Small molecule inhibition of FOXM1: How to bring a novel compound into genomic context. **Genom Data**, v. 3, p. 19–23, 2015.

MERIC-BERNSTAM, F.; MILLS, G.B. Overcoming implementation challenges of personalized cancer therapy. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 9, n. 9, p. 542–548, 2012.

MONROIG, P.C.; CHEN, L.; ZHANG, S.; CALIN, G.A. Small molecule compounds targeting miRNAs for cancer therapy. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 81, p. 104–116, 2015.

NGUYEN-NIELSEN, M. *et al.* Survival and PSA-markers for mortality and metastasis in nonmetastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. **J Cancer Epidemiol**, v. 39, n. 4, p. 623-632, 2015.

OLSON, O.C.; JOYCE, J.A. Microenvironment-mediated resistance to anticancer therapies. **Cell Res**, v. 23, n. 2, p. 179–181, 2013.

OPREA, T.I.; MESTRES, J. Drug repurposing: far beyond new targets for old drugs. **AAPS Journal**, v. 4, n. 4, p. 759-763, 2012.

- PENG, Q. *et al.* Meta-analysis of the association between COX-2 polymorphisms and risk of colorectal cancer based on case-control studies. **PLoS One**, v. 9, n. 4, e94790, 2014.
- PRATI, F.; ULIASSI, E.; BOLOGNESI, M.L. Two diseases, one approach: multitarget drug discovery in Alzheimer's and neglected tropical diseases. **Med Chem Commun**, v. 5, n. 7, p. 853-861, 2014.
- REDDEL, R.R. Telomere maintenance mechanisms in human cancer: clinical implications. **Curr Pharm Des**, v. 20, n. 41, p. 6361-6374, 2014.
- ROSKOSKI, R JR. Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors. **Pharmacol Res**, v. 94, p. 9-25, 2015.
- SAMADI, A.K. *et al.* A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation. **Semin Cancer Biol**, v. 35, p. 151-154, 2015.
- SARETZKI, G. Extra-telomeric functions of human telomerase cancer, mitochondria and oxidative stress. **Curr Pharm Des**, v. 20, n. 41, p. 6386-6403, 2014.
- SHREE T. *et al.* Macrophages and cathepsin proteases blunt chemotherapeutic response in breast cancer. **Genes Dev**, v. 25, n. 23, p. 2465-2479, 2011.
- SINGHAPOL, C.; PAL, D.; CZAPIEWSKI, R.; PORIKA, M.; NELSON, G.; SARETZKI, G.C. Mitochondrial telomerase protects cancer cells from nuclear DNA damage and apoptosis. **PLoS One**, v. 8, n. 1, e52989, 2013.
- SMITH, T.T.; ROTH, J.C, FRIEDMAN, G.K.; GILLESPIE, G.Y. Oncolytic viral therapy: targeting cancer stem cells. **Dove Medical Press**, n. 3, p. 21-33, 2013.
- SWARTZ, M.A.; LUND, A.W. Lymphatic and interstitial flow in the tumour microenvironment: Linking mechanobiology with immunity. **Nat Rev Cancer**, v. 12, n. 3, p. 210-219, 2012.
- TOLBA, R.H. *et al.* Role of preferential cyclooxygenase-2 inhibition by meloxicam in ischemia/reperfusion injury of the rat liver. **Eur Sur Res**, v. 53, n. 1-4, p. 11-24, 2014.
- TOSCHI, A.; LEE, E.; XU, L.; GARCIA, A.; GADIR, N.; FOSTER, D.A. Regulation of mTORC1 and mTORC2 complex assembly by phosphatidic acid: competition with rapamycin. **J Mol Cell Biol**, v. 29, n. 6, p. 1411-1420, 2009.
- VO, B.T.; MORTON, D. JR.; KOMARAGIRI, S.; MILLENA, A.C.; LEATH, C.; KHAN, S.A. TGF- β effects on prostate cancer cell migration and invasion are mediated by PGE2 through activation of PI3K/AKT/mTOR pathway. **Endocrinology**, v. 154, n. 5, p. 1768-79, 2013.
- ZELENAY S. *et al.* Cyclooxygenase-dependent tumor growth through evasion of immunity. **Cell**, v. 162, n. 6, p. 1257-1270, 2015.
- XIAODONG, M.A.; XIAOQING, L.V.; ZHANG, J. Exploiting polypharmacology for improving therapeutic outcome of kinase inhibitors (KIs): An update of recent medicinal chemistry efforts. **Eur J Med Chem**, n.143, p. 449-463, 2018.
- WANG, D.; DUBOIS, R.N. Eicosanoids and cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 10, n. 3, p. 181-193, 2010.

ÍNDICE REMISSIVO

A

abrangência da ESF 10, 12
ação medicamentosa 10, 12
acompanhamento profissional 10, 12
adaptação do organismo 68
agentes estressores 68, 77
analgésicos 10, 17, 20
antioxidantes 49, 51, 52, 54, 56
antitumorais 58, 59, 60, 62, 64
aterosclerose 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57
atividade antiparasitária 95, 98
atuação farmacêutica 34, 36
autocuidado 10, 12
automedicação 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 26, 32, 42, 83

B

Bidirecionalidade 69

C

câncer 41, 43, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 67, 72, 75, 76, 79
células cancerígenas 58, 59, 61, 62, 64
classes terapêuticas 10, 17, 26
colesterol 34, 36, 40, 41, 42, 43, 46, 49, 50
comorbidades 24, 26, 29, 34, 37, 40, 42
concentrações sanguíneas 49, 50
cortisol 50, 69, 70, 72, 73, 74, 75

D

Diálise Renal 24
doença aterosclerótica 49, 51
doença crônica 10, 14, 15, 19, 20
doenças cardiovasculares 37, 47, 49, 51
doenças parasitárias 95, 97, 104

E

educação em saúde 12, 95
eixo hipotálamo-hipófise-adrenal 68, 71
enzimas 38, 40, 58, 60, 62

Estratégia Saúde da Família (ESF) 10

esvaziamento gástrico 34, 36

F

fármacos 11, 12, 17, 18, 19, 20, 26, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 96

farmacoterapêutica 34, 36, 43

fibras alimentares 34, 38, 43, 47

fitoterapia 81, 82, 83, 84, 85, 87, 91, 92, 93

fitoterápicos 20, 81, 83, 84, 87, 88, 89, 91, 93

funções dos antioxidantes no processo de doença aterosclerótica, relatando tanto o processo de desenvolvimento da placa de ateroma, por efeito de oxidação, quanto o valor dos antioxidantes 49

G

glicose e/ou insulina 34, 43

gordura corporal 34, 35, 37

H

helmintos 95, 102, 103

hemodiálise 24, 25, 26, 27, 29, 31, 32, 33

homeostase 68, 70, 72, 73, 74

hormônios 17, 50, 68, 70, 71, 72

I

Idosos 10

indivíduo obeso 34, 36

inflamação 38, 49, 54, 56, 60, 62, 76

Insuficiência Renal 24, 26

Insuficiência Renal Crônica 24

L

Leishmania 95, 96, 97, 98, 99, 100, 103, 105

lesões ateroscleróticas 49, 51, 56

lipídeos 38, 39, 45, 49, 56

lipoproteínas 49, 50, 51, 54

M

manutenção da saúde 49, 56

mecanismos autofágicos 58

mecanismos da oxidação 49, 56

medicamentos fitoterápicos 81, 89

microambiente tumoral 58, 62, 64

N

neoplasias 58, 60
neuroimunomodulação 68, 70, 71
neurotransmissores 68, 72
níveis de colesterol 34, 41, 56
níveis de LDL 34, 43
níveis sanguíneos 34, 43
novo coronavírus 6

O

obesidade 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 54
órgãos 35, 37, 58, 100

P

pacientes oncológicos 58, 59
parasitoses 95, 96, 97, 102
patologia 11, 12, 58, 63, 64
perda de peso 34, 36, 39, 43, 46
peroxidação lipídica 49, 51, 52, 54, 56
plantas medicinais/fitoterápicos 82
polifarmacologia 58, 63
polimedicção 24
posologia 26, 31, 34, 103
prescrição de fitoterápicos 81, 84, 87, 88, 89, 91
Prevalência 11, 16, 17, 20, 21, 22, 105
produtos naturais 36, 87, 95
profissionais de saúde 12, 20, 81, 83, 87, 89, 91, 92, 94
própolis 95, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104
protozoários 95, 98

Q

qualidade de vida 11, 25, 31, 32, 34, 58

R

relaxantes musculares 10, 17
resposta fisiológica 68
riscos à saúde 10, 24

S

saciedade 34, 38, 41, 42
saúde pública 25, 91, 93, 95, 96

sinal fisiológico 68
Sistema Endócrino (SE) 68
Sistema Imunológico (SI) 68
Sistema Nervoso Autônomo 68
Sistema Nervoso Central (SNC) 68
sistema neuroimunoendócrino 68, 70

T

terapêutica 6, 11, 13, 26, 30, 34, 36, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 81, 83, 87, 88, 89, 93
tolerância à glicose 34, 36
toxicidade 58, 101
trânsito intestinal 34, 36, 41, 43
tratamento farmacológico 6, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33
triglicerídeos 34

U

uso racional de medicamentos 11, 12, 20, 21

V

vias bioquímicas 49

editoraomnisscientia@gmail.com



<https://editoraomnisscientia.com.br/>



@editora_omnis_scientia



<https://www.facebook.com/omnis.scientia.9>



editoraomnisscientia@gmail.com



<https://editoraomnisscientia.com.br/>



@editora_omnis_scientia



<https://www.facebook.com/omnis.scientia.9>

