

# Avaliação do Potencial das Tiazolidinedionas como Estratégia Terapêutica no Melanoma

Ana Patrícia Pinto<sup>1</sup>, Margarida Espírito-Santo<sup>2</sup>, Ana Luísa de Sousa-Coelho<sup>2</sup>

1. Farmácia Vitória, Portugal

2. Universidade do Algarve, Faro, Portugal

## Introdução

O melanoma é uma doença mundial que representa a forma mais agressiva de cancro da pele com incidência e mortalidade em contínuo aumento. Apesar de existirem terapêuticas direcionadas às mutações específicas no melanoma, a resistência adquirida pelos doentes ao tratamento constitui uma barreira ao sucesso da terapêutica, suscitando assim a necessidade de identificação de novos fármacos e novas opções terapêuticas. Nos últimos anos tem surgido grande interesse na potencial utilização de antidiabéticos orais, como a metformina (biguanida) no tratamento do melanoma. As tiazolidinedionas (TZDs), agonistas do receptor PPAR $\gamma$ , são também uma classe de fármacos utilizados no tratamento da diabetes tipo 2.

## Objetivo

O objetivo deste trabalho foi a realização de uma revisão sistemática sobre a potencial utilização das TZDs no tratamento do melanoma, o seu mecanismo de ação e vias envolvidas, e os resultados terapêuticos observados. Para o seu desenvolvimento, foi elaborado um protocolo de investigação estruturado, com a definição dos termos de pesquisa (melanoma AND *thiazolidinediones*; *rosiglitazone*; *pioglitazone*; *trogliptazone*; *ciglitazone*) e bases de dados (PubMed, Cochrane Library, *Web of Science*, *B-on*, *ClinicalTrials.gov*, *RCAAP*, e *Open Grey*) a utilizar.

## Resultados

Após a pesquisa da literatura, remoção dos duplicados, e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 24 estudos, sobre os quais foi realizada a recolha e síntese dos dados, e interpretação dos resultados, publicados entre 2002 e 2018. Verificou-se que numa ampla variedade de células de melanoma, tanto de origem humana como murina, a ação anticancerígena das TZDs deve-se à inibição da pro-

liferação celular, indução da apoptose, e paragem do ciclo celular, maioritariamente de modo dose e tempo-dependente. Além disso, a regulação dos níveis de MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*) pelas TZDs, fator importante que regula a transcrição dos genes envolvidos na síntese de melanina, parece estar implicada nos seus potenciais efeitos anticancerígenos. Combinações terapêuticas como a associação de antineoplásicos, isotretinoína e hidrocarbonetos aromáticos às TZDs, ou a administração conjunta de inibidores da COX-2, como o rofecoxib, com as TZDs aumentam o sucesso da terapêutica a longo prazo em doentes com melanoma em estadio IV, o estadio mais grave da doença.

## Resultados

Os resultados obtidos nesta revisão sistemática permitem sustentar a possibilidade da aplicação terapêutica das TZDs no melanoma.