

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

EFEITOS DA HEPARINA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO:
UMA ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA SOBRE ANTICOAGULAÇÃO
E METÁSTASE

MARIANA DE SOUZA FELICIO

CRISTINA FERREIRA RAMOS ROSSETTO

**BOTUCATU – SP
2024**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**EFEITOS DA HEPARINA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO:
UMA ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA SOBRE ANTICOAGULAÇÃO
E METÁSTASE**

MARIANA DE SOUZA FELICIO

CRISTINA FERREIRA RAMOS ROSSETTO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção de Bacharel em Ciências Biomédicas.

**BOTUCATU – SP
2024**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Felicio, Mariana de Souza.

Efeitos da heparina no tratamento oncológico: uma análise bibliográfica sobre anticoagulação e metástase / Mariana de Souza Felicio. - Botucatu, 2024

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Cristina Ferreira Ramos Rossetto

Capes: 40101053

1. Anticoagulantes. 2. Antitrombinas. 3. Heparina. 4. Metástase. 5. Neoplasias.

Palavras-chave: Anticoagulante; Antitrombina; Heparina; Metástase; Neoplasia.


MARIANA DE SOUZA FELICIO

EFEITOS DA HEPARINA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA SOBRE ANTICOAGULAÇÃO E METÁSTASE


Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado a Universidade Estadual Paulista, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel, do curso de Graduação em Ciências Biomédicas.

Botucatu, 02 de dezembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 CRISTINA FERREIRA RAMOS ROSSETTO
Data: 12/12/2024 16:10:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Cristina Ferreira Ramos Rossetto

Documento assinado digitalmente
 MARCIA GUIMARAES DA SILVA
Data: 05/12/2024 08:36:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Márcia Guimarães da Silva
Departamento de Patologia, FMB, Unesp

Profa. Dra. Luciane Alarcão Dias Melicio
Departamento de Patologia, FMB, Unesp

MARIANA DE SOUZA FELICIO

**EFEITOS DA HEPARINA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO: UMA
ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA SOBRE ANTICOAGULAÇÃO E
METÁSTASE**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado a Universidade Estadual
Paulista, como parte das exigências para
a obtenção do título de Bacharel, do curso
de Graduação em Ciências Biomédicas.

Botucatu, 02 de dezembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Cristina Ferreira Ramos Rossetto

Profa. Dra. Márcia Guimarães da Silva



Documento assinado digitalmente

LUCIANE ALARCAO DIAS MELICIO

Data: 06/12/2024 07:34:44-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Luciane Alarcão Dias Melicio

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, por permitir a realização deste sonho e por me acompanhar em todos os momentos e desafios.

Aos meus pais, Clésio e Andréa, que fizeram todo o possível e além para tornar minha graduação uma realidade. O amor, o suporte incondicional e o incentivo de vocês foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Sou eternamente grata por acreditarem em mim e por estarem ao meu lado em cada passo dessa jornada.

Aos meus irmãos, Gabriel e Giovana, que, independentemente da distância, sempre estiveram no meu coração. Agradeço por cuidarem dos nossos pais, mesmo eu não estando presente fisicamente.

Expresso minha profunda gratidão pelas minhas companheiras e amigas que viveram essa jornada da graduação ao meu lado, dividindo cada momento, cada desafio e cada conquista. Vocês tornaram tudo mais leve e significativo.

Agradeço também ao meu namorado, Carlos Renan, que foi a minha calma em meio à tempestade. Sua presença foi fundamental, oferecendo apoio, compreensão e força quando mais precisei.

Aos docentes da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" e profissionais, que contribuíram para este processo, em especial à Cristina Rossetto e ao Phillippe Franklin, pela orientação deste trabalho.

Sou grata a todos que, de alguma maneira, participaram desta caminhada. Meu sincero agradecimento a cada um de vocês.

RESUMO

O sistema hemostático é um mecanismo dinâmico que previne sangramentos e restaura a integridade vascular. Esse processo envolve a interação de plaquetas, fatores de coagulação e de moléculas expostas, provenientes do endotélio dos vasos lesionados, que liberam fatores de iniciação. Uma das formas de controlar a coagulação do sangue é a heparina. A heparina é um glicosaminoglicano (GAG) altamente sulfatado classificado como um anticoagulante e tem sua eficácia melhorada na forma fracionada, reduzindo o risco de complicações hemorrágicas. As HBPMs (heparinas de baixo peso molecular) são as formas mais utilizadas na prevenção e tratamento de distúrbios na coagulação sanguínea em pacientes oncológicos, demonstrando benefícios na sobrevivência desses pacientes. O câncer, caracterizado por crescimento descontrolado e invasão de células malignas, também ativa mecanismos que promovem angiogênese e mais agressivamente, metástase. Estudos sugerem que as HBPMs atuam tanto na coagulação, quanto na inibição da metástase, sugerindo um papel terapêutico adicional no controle da progressão tumoral. Diversos estudos foram publicados abordando o tema, que ainda gera muita controvérsia entre os pesquisadores e, por isso, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura, abrangendo artigos científicos realizados com seres humanos e animais publicados nos últimos 15 anos para permitir um maior entendimento sobre a relação entre heparina e suas propriedades antimetastáticas e os caminhos que ainda precisam ser percorridos.

Palavras-Chave: Heparina; Neoplasia; Metástase; Anticoagulante; Antitrombina.

ABSTRACT

The hemostatic system is a dynamic mechanism that prevents bleeding and restores vascular integrity. This process involves the interaction of platelets, coagulation factors, and molecules exposed from the endothelial cells of damaged vessels, which release initiating factors. One of the ways to control blood coagulation is through heparin. Heparin is a highly sulfated glycosaminoglycan (GAG) classified as an anticoagulant, and its effectiveness is enhanced in its fractionated form, reducing the risk of hemorrhagic complications. Low molecular weight heparins (LMWHs) are the most used form in the prevention and treatment of blood coagulation disorders in oncology patients, demonstrating benefits in their survival. Cancer, characterized by uncontrolled growth and invasion of malignant cells, also activates mechanisms that promote angiogenesis and, more aggressively, metastasis. Studies suggest that LMWHs act both in coagulation and in the inhibition of metastasis, indicating an additional therapeutic role in controlling tumor progression. Several studies have been published on this topic, which still generates much controversy among researchers. Therefore, this work aims to conduct a systematic review of the literature, covering scientific articles involving humans and animals published in the last 15 years, to provide a better understanding of the relationship between heparin and its antimetastatic properties, as well as the pathways that still need to be explored.

Keywords: Heparin; Neoplasia; Metastasis; Anticoagulant; Antithrombin.

LISTA DE ABREVIATURAS

GAG Glicosaminoglicano

AT Antitrombina

TXA2 Tromboxano A2

PSGL-1 Ligante 1 da glicoproteína P-selectina

VW Fator de Von Willebrand

TPA Ativador tecidual do plasminogênio

UPA Uroquinase

HNF Heparina não fracionada

HBPM Heparina de baixo peso molecular

TEV tromboembolismo venoso

TF Fator tecidual

TFPI Inibidor da via do fator tecidual

VEGF Fatores de crescimento endotelial vascular

bFGF Fatores básicos de crescimento de fibroblastos

IL-6 Interleucina-6

TNF- α Fator de necrose tumoral

EP Embolia pulmonar

TVP Trombose venosa profunda

S-NACH Heparina sulfatada não anticoagulante

TIH Trombocitopenia induzida por heparina

PF4 Fator plaquetário 4

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	9
OBJETIVOS.....	12
Geral.....	12
Específicos.....	12
METODOLOGIA.....	12
Tipo de revisão.....	12
Coleta de dados.....	12
RESULTADOS.....	13
Processo de coagulação e formação do trombo.....	13
Heparina.....	15
Efeitos antimetastáticos da heparina.....	17
Tipos de Câncer Sólido Associados ao Uso de Heparina.....	18
DISCUSSÃO.....	21
CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

INTRODUÇÃO

O sistema hemostático é um conjunto de processos fisiológicos que visam à prevenção de sangramentos excessivos e à restauração da integridade vascular após lesões. Tal processo é caracterizado como um mecanismo dinâmico que envolve o equilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes, associado a um processo de fibrinólise. Sua resposta está relacionada ao dano vascular no organismo e depende da interação de células e moléculas como as plaquetas, fatores de coagulação, inibidores da coagulação, fatores fibrinolíticos e vasos sanguíneos. (Hoffbrand, A. e Moss, P.A., 2018).

O processo de coagulação é composto por etapas interdependentes. De acordo com alguns autores, ele pode ser dividido em duas fases: a Hemostasia Primária e a Hemostasia Secundária. A primeira fase inclui tanto a resposta vascular quanto a formação do tampão plaquetário, enquanto a segunda refere-se à ativação da cascata de coagulação plasmática (Adrián Grimaldo-Gómez, 2017). Além disso, há o processo de fibrinólise, caracterizado como uma etapa de degradação enzimática de coágulos que é regulada por uma série de cofatores, inibidores e receptores (Chapin & Hajjar, 2015a)

Dessa forma, a hemostasia primária promove os seguintes processos: a adesão plaquetária, a ativação das plaquetas, a agregação plaquetária, a formação do tampão plaquetário e a ativação da cascata de coagulação. Já a hemostasia secundária divide-se entre vias intrínseca, extrínseca e comum.

Entretanto, o tampão plaquetário é instável e precisa ser reforçado pela coagulação sanguínea, que ocorre por meio de reações enzimáticas conhecidas como a cascata de coagulação. Essa cascata pode ser ativada de duas formas: pela via extrínseca ou pela via intrínseca. Ambas as vias convergem para a ativação do fator X. O fator Xa (X ativado), em conjunto com o fator Va (V ativado), forma a protrombinase, que converte a protrombina em trombina.

Assim, a coagulação do sangue acontece quando a trombina é gerada, a qual quebra uma proteína plasmática solúvel, o fibrinogênio, e forma uma rede de fibrina insolúvel, estabilizando o trombo e agregando as plaquetas na área da lesão. Essa rede de fibrina dá origem ao trombo definitivo, que estanca o sangramento de forma mais permanente. (Riddel et al., 2007)

A fibrina, em particular, é um polímero proteico que possui propriedades elásticas e viscosas já abordadas na literatura (Litvinov & Weisel, 2017). Ela fornece uma matriz provisória para a migração de células envolvidas na cicatrização, como células inflamatórias, fibroblastos estromais e células endoteliais, por meio de moléculas adesivas e integrinas.

Porém, outros componentes presentes na corrente sanguínea estão suscetíveis a se ligar à fibrina nesse processo, incluindo células neoplásicas. (Kwaan & Lindholm, 2019)

A heparina é uma molécula altamente sulfatada pertencente à classe dos glicosaminoglicanos (GAGs), extraída a partir de células de diversos animais. Sua função biológica está, em sua maioria, associada ao nível de sulfatação e a interações eletrostáticas com outras moléculas. Para exercer seu papel como anticoagulante, é necessário estar complexado com a molécula endógena antitrombina, presente na cascata de coagulação. Assim, seu efeito potencializa a ação desse fator.

Desde a descoberta da heparina não fracionada (HNF), o desenvolvimento e entendimento sobre bioquímica, coagulação e anticoagulantes, direcionou a avanços no desenvolvimento de tipos de heparina mais curtas com atividade anticoagulante melhorada e com menor risco de sangramento. Dessa maneira, processos químicos e enzimáticos de despolimerização foram capazes de fracionar a HNF, dando origem às heparinas de baixo peso molecular (HBPM). (Beurskens et al., 2020a)

As HBPMs possuem vantagens em relação à HNF. O fracionamento permite a diminuição de cerca de um terço do peso molecular da HNF e confere uma redução na ligação com proteínas plasmáticas e células, exceto a antitrombina (AT). Isso, produz uma maior previsibilidade farmacocinética, dose-resposta mais confiável, assim como uma meia-vida mais longa (Walenga & Lyman, 2013a).

Por conta de suas propriedades, as HBPMs se tornaram o padrão para prevenção e tratamento de Tromboembolismo Venoso (TEV) em pacientes com e sem câncer. Ademais, a propriedade anti metastática da heparina vêm sendo alvo de interesse, visto que pacientes com câncer que foram tratados com heparina ou derivados de heparina para tratamento de doença tromboembólica associada ao câncer parecem ter sobrevida prolongada. (Sanford et al., 2014)

O câncer pode ser caracterizado como processos neoplásicos malignos que se expressam na forma tumoral, associado ao crescimento clonal de células como resultado de mutações somáticas (Roy & Saikia, 2016). De acordo com Hanahan & Weinberg (2011), esta doença pode ser elencada a partir de seis diferentes características que estão presentes na maioria dos cânceres. Elas incluem, sustentar a sinalização proliferativa, evitar supressores de crescimento, resistir à morte celular, permitir a imortalidade replicativa, induzir angiogênese e ativar invasão e metástase.

Mutações em três tipos de genes são responsáveis por iniciar a tumorigênese, os genes supressores, oncogenes e genes de estabilidade genética. As mutações são caracterizadas como

qualquer alteração na sequência do genoma que pode ocorrer de diversas maneiras contribuindo para o desenvolvimento de uma neoplasia e de alternativas de evasão de mecanismos de proteção ao DNA. (Vogelstein & Kinzler, 2004)

As células cancerígenas possuem características que desregulam as vias de sinalização responsáveis pelo controle do crescimento celular, levando à indução contínua da entrada no ciclo celular e à divisão descontrolada. Simultaneamente, as células tumorais adotam estratégias para evadir os mecanismos de supressão tumoral, permitindo-lhes resistir à morte celular. Elas utilizam uma variedade de mecanismos para contornar ou inibir a apoptose, garantindo a sobrevivência e proliferação descontrolada. A mais prevalente é a perda da função do gene supressor de tumor TP53, responsável pelo mecanismo de monitoramento do dano celular, desativando o circuito responsável pela indução da apoptose.

A imortalidade replicativa das células neoplásicas resulta de sua habilidade em manter os telômeros através da atividade da telomerase ou, em alguns casos, por mecanismos alternativos que preservam o comprimento dos telômeros. Isso impede que essas células atinjam o ponto de crise, permitindo que continuem a se dividir de maneira descontrolada. Para se manterem, o suprimento sanguíneo é necessário e os tumores ativam o processo de formação de novos vasos sanguíneos a partir dos existentes, chamado angiogênese. Dessa forma, isso ocorre através da ativação excessiva de sinais proangiogênicos que mantém a vasculatura tumoral constantemente ativa. Isso é mediado por fatores de crescimento como o VEGF-A e FGF (Macaluso et al., 2003).

Conforme ocorre a progressão tumoral, as células chegam a um estágio de maior agressividade e começam a sofrer alterações em sua forma, assim como em sua ligação a outras células e à matriz extracelular (MEC), adquirindo propriedades de aderência e invasão de outros tecidos. Este processo é denominado metástase, um processo de intravasamento nos vasos sanguíneos e linfáticos adjacentes.

OBJETIVOS

Geral

O presente estudo tem como objetivo analisar bibliograficamente o efeito da heparina no tratamento de pacientes oncológicos

Específicos

- Fazer levantamentos dos conceitos gerais da formação do trombo e dos tratamentos de anticoagulação com heparina
- Associar a trombose com doenças recidivas de câncer e como ocorre
- Compilar os principais tópicos da ação da heparina para evitar metástase

METODOLOGIA

Tipo de revisão

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura focada em artigos científicos publicados nos últimos 15 anos, abordando sobre os efeitos do uso da heparina em pacientes oncológicos. A coleta de dados foi realizada através de uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, Google Acadêmico, Elsevier e Scielo, utilizando os descritores em ciências da saúde (DeCS) e os operadores booleanos foram usados como estratégia de busca na definição entre os termos.

Coleta de dados

Foram estabelecidos critérios de inclusão, abrangendo artigos científicos realizados com seres humanos e animais publicados nos últimos 15 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, com exceção de artigos clássicos e conteúdo de livros didáticos sobre o assunto. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos com período de publicação anterior ao mencionado, duplicatas e aqueles que não abordaram sobre a utilização da heparina em pacientes com câncer e temas paralelos.

RESULTADOS

Processo de coagulação e formação do trombo

O processo de coagulação se inicia a partir de uma lesão vascular e a exposição do fator tecidual (TF), presente na membrana do epitélio vascular que libera fatores de iniciação modulando o processo de coagulação. Tal lesão pode ser química, mecânica ou elétrica. Os fatores liberados são provenientes dos corpos de Weibel-Palade das células endoteliais lesionadas que são translocados até a superfície celular e expõe as moléculas de adesão P-selectina. Juntamente com o ligante 1 da glicoproteína P-selectina (PSGL-1), o complexo age como auxiliador na localização de leucócitos e plaquetas, até o local de formação do trombo. (Furie & Furie, 2004)

Após a adesão das plaquetas no local lesionado, elas se ativam e ocorre uma mudança conformacional, fazendo com que liberem mediadores químicos como a serotonina e o tromboxano A₂ (TXA₂), ambos favorecendo a vasoconstrição local dos vasos adjacentes à lesão. Simultaneamente, os corpos de Weibel-Palade e os grânulos γ das plaquetas secretam o fator de Von Willebrand (Green, 2006). Este último possui uma meia-vida instável quando está em sua forma isolada. Por isso, ocorre a associação com o fator VIII que aumenta sua estabilidade e tempo de ação. O complexo com o fator de Von Willebrand (VW) recruta mais plaquetas para o local mediados pelo TXA₂, formando um agregado plaquetário.

Em seguida, a cascata de coagulação é ativada. Quando o plasma entra em contato com o FT, o fator VII se liga por possuir uma alta afinidade e é ativado, passando a ser o fator VII ativado (VIIa). O complexo VIIa-TF (Xase extrínseca) é responsável pela ativação dos fatores IX e X que converte pequenas quantidades de protrombina em trombina. Esse nível plasmático de trombina é basal e limitado, pois logo em seguida, a Xase extrínseca é inibida pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI).

A trombina basal ativa os fatores VIII e V, gerando o fator VIII ativado (VIIIa) e fator V ativado (Va). Na via intrínseca, os eventos são iniciados através do contato com colágeno ou endotoxina, superfícies carregadas negativamente. O fator XII passa ao seu estado ativado (XIIa) devido a calicreína e o cininogênio de alto peso molecular (HMWK = *high molecular weight kinogen*) que está na corrente sanguínea. Este último, é necessário para permitir a adsorção na superfície em que o próximo fator da cascata, está ligado. (Cagnolati et al., 2017) Ele, na presença de íons Ca²⁺ ativa o fator XI (XIa) que é capaz de ativar o fator IX (IXa), com a catalização do Ca²⁺. O fator VIIIa, ativado anteriormente pela trombina basal juntamente com o IXa, participam da ativação do fator X. A via extrínseca engloba somente a ativação do fator

VII que, quando está ativado, compõe um dos fatores da ativação do fator X. (Hoffbrand e Moss, 2018)

A via comum se inicia a partir do fator X ativado (Xa), responsável por permitir a conversão de seu zimogênio protrombina em trombina. A trombina, por sua vez hidrolisa o fibrinogênio que é clivado em pequenos peptídeos de fibrina. Essas subunidades se ligam espontaneamente por meio de pontes de hidrogênio e formam uma estrutura de fibrina insolúvel que fazem parte da consolidação do tampão hemostático e formação do trombo para estancamento permanente da lesão. A partir da ação do fator XIIIa, a fibrina se torna reticulada e fornece uma maior estabilidade para o trombo.

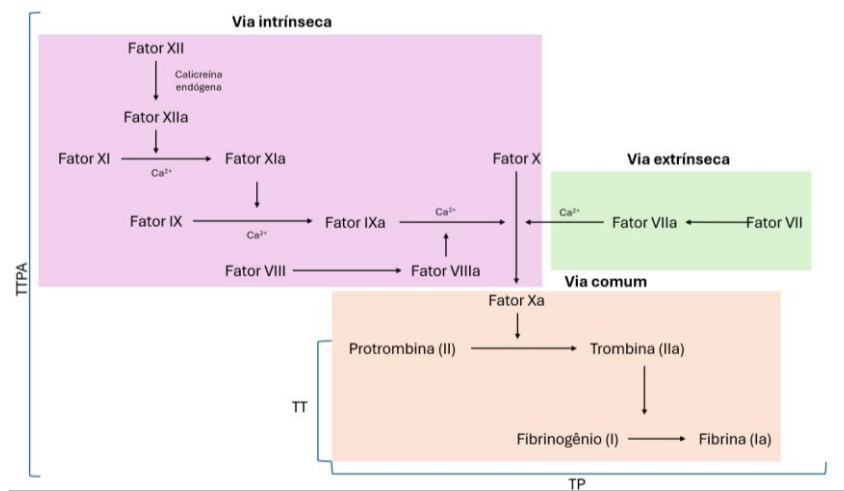


Figura 1: Esquemática da cascata de coagulação. TTPA = Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; TP = Tempo de Atividade da Protrombina; TT = Tempo de Trombina. Fonte: De autoria própria.

Os fatores de coagulação ativados que fazem parte da formação do trombo são protegidos a partir da ação de inibidores de protease. Dentre elas, a principal é a antitrombina III que inativa o fator Xa e a trombina e age como um sistema anticoagulante a fim de regular a propagação do trombo.

Assim, o sistema de coagulação é processo dinâmico que exige um equilíbrio entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes, com o intuito de formar uma estrutura estável capaz de parar o sangramento. Dessa forma, nosso organismo possui mecanismos protetores, visto que a coagulação descontrolada pode ocluir os vasos sanguíneos e ocasionar patologias secundárias indesejadas. Isso se dá a partir de inibidores dos fatores de coagulação e do processo de fibrinólise.

O plasminogênio, componente do processo de fibrinólise, é convertido na fibrinolisa primária plasmina através da liberação e associação do ativador tecidual do plasminogênio

(TPA) das células do endotélio ou da uroquinase (UPA) produzida a partir do epitélio urinário. Tanto a plasmina circulante quanto os ativadores do plasminogênio são regulados negativamente por inibidores de serina protease, evitando o excesso desta via de anticoagulação. Apesar disso, quando a plasmina está ligada à fibrina no trombo, ela não se degrada tão facilmente e possui função de limitar a extensão do trombo. Ela é capaz de degradar produtos como o fibrinogênio e fibrina formando os produtos de degradação da fibrina (PDFs) e fatores V e VIII. (Chapin & Hajjar, 2015b)

Ademais, outros componentes agem na regulação anticoagulante como a antitrombina (AT), que é um dos principais inibidores diretos da trombina, visto que ela promove a dissociação do complexo Xase extrínseca e impede sua reassociação. Dessa forma, ela é capaz de inibir atividades pró coagulantes desbalanceados e pode ter sua atividade potencializada com o uso do anticoagulante heparina. Também, a proteína C, ativada após a ligação da trombina ao receptor endotelial trombomodulina (TM), desempenha papel anticoagulante favorecendo o processo de fibrinólise, devido à sua propriedade de degradar os inibidores plasmáticos TPA.

Heparina

A descoberta da heparina ocorreu no início do século XX datada do ano de 1916, pelo, até então, estudante de medicina Jay McLean. Essa molécula tem alto valor comercial e para a medicina, devido às suas propriedades anticoagulantes.

A heparina é um polissacarídeo caracterizado como um glicosaminoglicano linear (GAG) que possui uma estrutura de cadeias de dissacarídeos trissulfatados, glucosamina e ácido urônico que variam 14 a 18 kDa. (Paschoa, 2016)

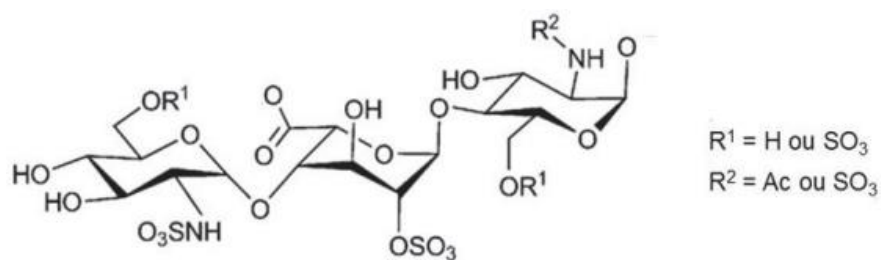


Figura 2: Estrutura química da unidade básica da heparina. Fonte: Rossi, 2016

Ela é biossintetizada de fonte animal, a partir de tecidos ricos em mastócitos como o fígado, intestinos e pulmões, sendo a mucosa intestinal de suínos o local de extração mais utilizado (Onishi et al., 2016).

Deve-se destacar que a heparina não é um anticoagulante por si só, ela necessita de moléculas endógenas para apresentar seu potencial de não coagulação. Seu mecanismo se baseia na potencialização de diversos inibidores da coagulação, incluindo a antitrombina (AT). A reação da AT na cascata é relativamente lenta, quando não está associada à heparina. Dessa forma, esta atua como um catalisador das reações desempenhadas pela AT, acelerando cerca de 2000 vezes sua atividade. Isso, está associado à mudança na conformação da molécula de AT que, ao estar complexada com o polissacarídeo, expõe seu local reativo, permitindo uma interação facilitada com proteases como trombina (IIa) e fatores IXa, Xa e XIa (Björk & Lindahl, 1982).

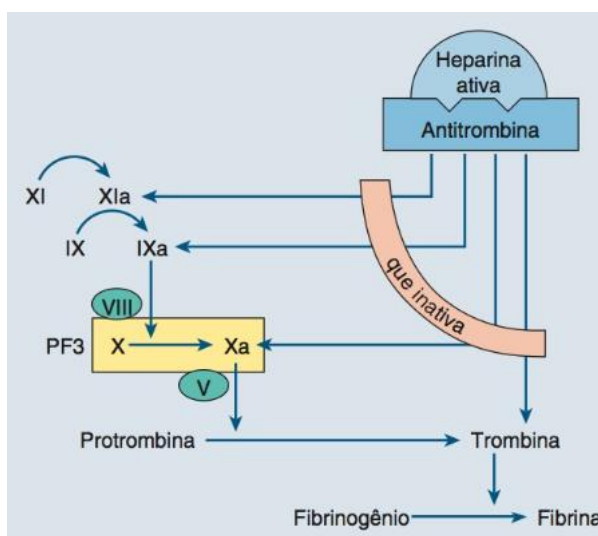


Figura 3: Ação do complexo heparina-antitrombina sobre serinas-proteases. Fonte: Hoffbrand e Moss, 2018

A heparina não fracionada (HNF) é um subtipo dessa classe de anticoagulantes com menor índice de processamento em relação à heparina natural. Ela é administrada por infusão intravenosa contínua, está entre os anticoagulantes mais utilizados e possui uma ação de curta durabilidade. Por conta disso, a reversão do seu efeito anticoagulante é possível através da administração da droga sulfato de protamina, permitindo um maior controle sobre seu efeito no organismo, em casos de toxicidade ou quando o efeito não é mais desejado. Apesar disso, sua relação dose-resposta não é tão previsível e acaba se tornando um limitante para seu uso (Derbalah et al., 2019). Sua dose é ajustada através da análise do TPPA (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada), exame laboratorial essencial para saber a concentração correta.

Por outro lado, existe a heparina de baixo peso molecular (HBPM), na qual sua via de administração é por injeção subcutânea e tem propriedades distintas da HNF. Ela é produto do

processamento da HNF que resulta em moléculas com menor peso molecular, com redução de cerca de um terço. Dessa forma, elas apresentam ligação reduzida com a AT, resultando em uma maior previsibilidade farmacocinética e doses-resposta mais confiáveis. A HBPM dispensa o monitoramento clínico frequente, ao contrário da HNF (Walenga & Lyman, 2013b)

Atualmente, a *Food and Drug Administration* (FDA), agência dos EUA, aprovou três fármacos que fazem parte da HBPM, a enoxaparina, tinzaparina e dalteparina. Essa classe possui diversas vantagens e, por isso, se tornou o padrão para prevenção e tratamento de Tromboembolismo Venoso (TEV) em pacientes com e sem câncer.

Efeitos antimetastáticos da heparina

As neoplasias malignas estão comumente relacionadas a situações hipercoaguláveis. O tromboembolismo venoso (TEV) é uma complicação associada a um desbalanço na hemostasia de pacientes com câncer. Essa doença inclui a embolia pulmonar (EP) e a trombose venosa profunda (TVP) e sua incidência é alta, sendo a principal causa de mortalidade em portadores de neoplasias malignas (Bittar et al., 2024).

Segundo Heit (2000) e seus colaboradores, os principais mecanismos envolvidos nessa desordem na cascata de coagulação são a superexpressão de fator tecidual (TF) em diversos tipos de cânceres que desencadeiam a ativação da via extrínseca, a liberação de citocinas presentes em estados inflamatórios como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α), que aumentam a expressão de moléculas adesivas e fatores de coagulação. Da mesma forma, o dano no endotélio causado pela invasão tumoral nos tecidos, tanto no local do tumor primário quanto em processos metastáticos, são causas de ativação da coagulação sanguínea.

A metástase é o estágio mais agressivo do câncer e é caracterizado como a transmissão de células tumorais pela circulação sanguínea e linfática de tumores primários para diferentes órgãos do corpo.

A administração de heparina como anticoagulante incentivou a pesquisa sobre seus mecanismos e benefícios na sua utilização clínica. Descobriu-se, então, que a ela possui propriedades não relacionadas ao seu efeito anticoagulante como efeitos antimetastáticos, antiinflamatório e efeitos de modulação de interações celulares e ligantes solúveis (Beurskens et al., 2020b). Também, Niers e colaboradores (2007) concluíram que a heparina atua, principalmente, na cascata da metástase e não no crescimento da neoplasia primária.

Kragh & Loechel, (2005), exploraram alguns dos mecanismos antimetastáticos da heparina. Ele sugeriu que o polissacarídeo induz a liberação do inibidor de fator tecidual (TF) e células, o TFPI. Esse fenômeno tem sido observado em pacientes com câncer tratados com heparina. O TFPI apresenta propriedades antiangiogênicas e antimetastáticas, e sua liberação tem sido demonstrada com heparinas de baixo peso molecular (HBPM).

Outro possível mecanismo está na atuação da heparina como um inibidor de moléculas de adesão, especificamente P-selectina, que é um receptor de adesão vascular e favorece a formação de agregados entre plaquetas e células tumorais. Essa interação é um passo inicial importante na formação de agregados tumorais, e a heparina pode bloquear essa associação, reduzindo a colonização metastática em outros órgãos. Estudos em modelos animais mostraram que a administração de heparina antes da injeção de células tumorais resultou em uma diminuição significativa na colonização metastática (Kim et al., 1998)

Ademais, foi demonstrado que heparinas, inibem a ligação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF), envolvidos na angiogênese normal e tumoral. Isso ocorre pela sua interação de sua extensão de sulfatação dentro das cadeias de glicosaminoglicano com os fatores angiogênicos que mascaram os receptores de VEGF e bFGF (Bhakuni et al., 2016; Lem, 2017).

Tipos de Câncer Sólido Associados ao Uso de Heparina

Nos últimos 20 anos, diversos estudos abordaram a utilização da heparina e seus efeitos no câncer, bem como sua atividade envolvida na modulação de mecanismos contra células tumorais. Elas incluem a interação do polissacarídeo com ligantes plasmáticos e citocinas e auxiliam na prevenção de doenças associadas como TEV (Di Nisio et al., 2018). O tratamento com heparinas, vêm sendo explorados em inúmeros modelos de tumores, sobretudo na análise de seus sobre a metástase.

No estudo de Jia et al. (2012), 147 pacientes diagnosticados com hepatocarcinoma primário fizeram parte do estudo, sendo que 63 deles receberam uma terapia combinada com heparina e o análogo de somatostatina octreotida e monitorados após 1 ano. O objetivo foi diminuir a angiogênese tumoral e as taxas de metástase visando o VEGF. Assim, concluiu-se que a terapia apresentou uma redução significativa na incidência de metástase tumoral nos pacientes que receberam o tratamento combinado, sem efeitos tóxicos ou adversos significativos.

Suas propriedades também foram exploradas em modelos animais. Camundongos machos inbred C57 B16 foram inoculados com células tumorais de melanoma e de tumor pulmonar, altamente metastáticos, e tratados com diferentes doses de fraxiparina. Em duas dessas doses, foram observadas atividades antimetastáticas no modelo intravenoso e uma forte inibição de metástases pulmonares no modelo intra-pad. (Szende et al., 2005).

Outro estudo, comparou a eficácia de S-NACH (heparina sulfatada não anticoagulante) versus tinzaparina na inibição da metástase de um tumor primário em crescimento e após a excisão cirúrgica do tumor primário em um modelo de camundongo com câncer pancreático. Os resultados mostraram que S-NACH reduziu a metástase induzida cirurgicamente e a recorrência tumoral, em relação ao controle. Além disso, tanto S-NACH quanto tinzaparina aumentaram a expressão da molécula de adesão juncional E-caderina em células de câncer pancreático, onde sua baixa expressão aumenta a migração e invasão de células cancerosas. Sugerindo um efeito anti-metastático considerável (Alyahya et al., 2015)

Nesta mesma linha, (Sudha et al., 2012) explorou a utilização da heparina não coagulante (S-NACH), ou seja, que não tem ligação com a AT, para avaliar o efeito das plaquetas na adesão de células MPanc96 de câncer pancreático humano à parede do vaso de células endoteliais e examinar o efeito de derivados de heparina na adesão de MPanc96 usando um novo modelo in vitro de veia do cordão umbilical humano. A pesquisa apontou que a S-NACH inibiu a adesão celular de MPanc96 a partir da P-selectina e inibiu a adesão e invasão semelhante a HBPM, tinzaparina. Um modelo in vivo de camundongo nu inoculados com células de câncer pancreático MPanc96, tratado com S-NACH demonstrou potente eficácia anti-metástase. Isso indica, que as propriedades anticoagulantes da heparina não é um efeito essencial para a promoção desses efeitos antiadesivos, anti-metástase e de inibição da invasão celular.

Yu et al. (2010) investigaram os efeitos da Fraxiparina na proliferação, invasão e metástase da linhagem celular de adenocarcinoma pulmonar humano A549. Dessa forma, o fármaco suprimiu significativamente a invasão e migração das células A549 in vitro, além da adesão celular. O autor sugere que o mecanismo por trás desses efeitos antiadesivos e antimetastáticos está na regulação negativa da expressão da integrina $\beta 1$ e $\beta 3$, assim como da metaloproteinase-2 e -9 da matriz.

(Schlesinger et al., 2014) abordaram a ação da heparina em células de melanoma murino B16F10 (B16F10-VLA-4kd). Já foi demonstrado que integrina VLA-4 é mediador da metástase de melanoma *in vitro* e que a heparina tinzaparina se liga a ela, agindo como um inibidor. Dessa

forma, o tratamento com tinzaparina de camundongos injetados com células B16F10 e B16F10-VLA-4kd reduziu significativamente a metástase, sugerindo seu potencial para bloquear tanto a P- e L-selectina quanto a VLA-4 *in vivo*.

Quadro 1: Efeito de diferentes HBPM em modelos de câncer. Fonte: De autoria própria

Medicamentos da classe das HBPM	Peso molecular	Efeitos benéficos	Modelo do estudo do câncer
S-NACH e tinzaparina	5 a 20 kDa e 6500Da, respectivamente	Aumento da expressão de E-caderina e inibição da metástase	Tumor primário em um modelo de camundongo com câncer pancreático.
S-NACH	5 a 20 kDa	Inibição da adesão, invasão e metástase	Linhagens de células tumorais e modelo cirúrgico de câncer pancreático.
S-NACH	6000Da	Supressão da invasão, migração e metástase	camundongo nu inoculados com células de câncer pancreático MPanc96.
Tinzaparina	6500Da	Redução da metástase pela inibição de P-selectina, L-selectina e VLA-4	Camundongos injetados com células de melanoma murino
Heparina + análogo de somatostatina	-	Diminuição da angiogênese tumoral e as taxas de metástase.	Pacientes diagnosticados com hepatocarcinoma primário.
Fraxiparina	3500Da	Regulação negativa da metástase	Camundongos inoculados com células tumorais de melanoma e de tumor pulmonar.

Fraxiparina	3500Da	Regulação negativa da invasão, migração e metástase	Linhagem celular de adenocarcinoma pulmonar humano A549.
--------------------	--------	---	--

DISCUSSÃO

O estudo em questão possui o objetivo de analisar bibliograficamente as propriedades antimetastáticas da heparina no tratamento de pacientes oncológicos. Os resultados obtidos, revelaram, que a heparina não apenas exerce um efeito anticoagulante, mas também pode influenciar na inibição ou diminuição da adesão e migração de células tumorais, reduzindo assim a formação de metástases.

A investigação da segurança da utilização da heparina em pacientes oncológicos é uma temática de alta relevância, devido aos possíveis efeitos colaterais que a droga pode causar. Além de sua função anticoagulante, estudos vêm trazendo resultados voltados à sua propriedade antitumoral e anti metástase. Dessa forma, seu uso requer uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios.

Esses compostos são amplamente utilizados em terapias anticoagulantes parenterais. Seu uso pode estar associado a uma série de complicações, sendo mais comum o sangramento. Lopez-Ruz et al. (2022), analisaram durante 1 ano, o tratamento de pacientes com trombose associada à diferentes tipos de câncer que faziam de uso de HBPM. Foi demonstrado que houve taxas de sangramento clinicamente relevante, sobretudo para além de 12 meses.

A trombocitopenia induzida por heparina (TIH), é outro fator de risco associado. Ela é caracterizada pela diminuição na contagem de plaquetas. Isso, ocorre devido à ligação da heparina ao fator plaquetário 4 (PF4), uma proteína liberada após a ativação das plaquetas. Esse complexo induz a formação de anticorpos, resultando em uma ativação plaquetária adicional e possível formação de trombos (Marcucci et al., 2021). Entretanto, a incidência de TIH é menor com o uso de heparinas mais fracionadas, como HBPM. Por esse motivo, é o tipo de heparina mais indicada (Beurskens et al., 2020b).

Por conta disso, deve-se considerar fatores como o tipo de câncer, o estágio da doença, comorbidades, fatores que podem influenciar a resposta à heparina e em possíveis eventos adversos.

Entretanto, pesquisas foram realizadas utilizando heparina sulfatada não anticoagulante (S-NACH), como alternativa de contornar algumas dessas limitações, pois esta forma apresenta uma ligação diferenciada com células endoteliais vasculares (EC) que potencializa a ação do

inibidor da via do fator tecidual (TFPI). Essa ação promove um efeito antitrombótico vascular com risco limitado ou inexistente de complicações hemorrágicas (Darwish et al., 2021). Assim, este medicamento possui potencial no tratamento utilizando heparina, com menos riscos para os pacientes.

O presente estudo apresentou algumas limitações, visto que a literatura apresenta pesquisas menos recentes envolvendo a propriedade de inibir metástases em modelos de câncer. Dessa forma, é necessário aprofundar mais no assunto, pois a heparina, principalmente a HBPM, já provou ter efeitos anti metastáticos.

CONCLUSÃO

A partir dos estudos apresentados neste trabalho, é possível compreender que a heparina e suas formas derivadas possuem propriedades que podem agir em prol do sucesso do tratamento de pacientes oncológicos. No que diz respeito à atividade inibitória da metástase em células tumorais, diversos mecanismos foram explorados, como a atuação da angiogênese, adesão e migração de células envolvidas no desenvolvimento do câncer. Além disso, percebe-se que boa parte dos casos relatados estão associados ao tromboembolismo venoso (TEV), que causa um desequilíbrio na homeostasia da cascata de coagulação e pode culminar em efeitos adversos graves e até óbito.

Apesar disso, estudos que abordam terapias com heparina associadas com medicamentos quimioterápicos são limitados e necessitam de maiores investigações. Ademais, não se conhece bem o mecanismo de ação da heparina em uma ampla variedade de tumores sólidos, especialmente considerando a diversidade de heparinas de baixo peso molecular (HBPM) disponíveis no mercado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adrián Grimaldo-Gómez, F. ([s.d.]). Revista Mexicana de Anestesiología Fisiología de la hemostasia. Em *Supl* (Vol. 40). <http://www.medigraphic.com/rmawww.medigraphic.org.mxwww.medigraphic.org.mx>
- Alyahya, R., Sudha, T., Racz, M., Stain, S. C., & Mousa, S. A. (2015). Anti-metastasis efficacy and safety of non-anticoagulant heparin derivative versus low molecular weight heparin in surgical pancreatic cancer models. *International Journal of Oncology*, *46*(3), 1225–1231. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2803>
- Beurskens, D. M. H., Huckriede, J. P., Schrijver, R., Hemker, H. C., Reutelingsperger, C. P., & Nicolaes, G. A. F. (2020a). The Anticoagulant and Nonanticoagulant Properties of Heparin. *Thrombosis and Haemostasis*, *120*(10), 1371–1383. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715460>
- Beurskens, D. M. H., Huckriede, J. P., Schrijver, R., Hemker, H. C., Reutelingsperger, C. P., & Nicolaes, G. A. F. (2020b). The Anticoagulant and Nonanticoagulant Properties of Heparin. *Thrombosis and Haemostasis*, *120*(10), 1371–1383. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715460>
- Bhakuni, T., Ali, M. F., Ahmad, I., Bano, S., Ansari, S., & Jairajpuri, M. A. (2016). Role of heparin and non heparin binding serpins in coagulation and angiogenesis: A complex interplay. Em *Archives of Biochemistry and Biophysics* (Vol. 604, p. 128–142). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.06.018>
- Bittar, R. F., Marrone, V. G. da S., Vanni, M., & Mota, G. C. S. da. (2024). Mecanismos do tromboembolismo venoso no Câncer: uma revisão da literatura. *Journal Archives of Health*, *5*(3), e1888. <https://doi.org/10.46919/archv5n3espec-209>
- Björk, I., & Lindahl, U. (1982). *Mechanism of the anticoagulant action of heparin*.
- Cagnolati, D., Kumar Sankarankutty, A., Plínio Souza Rocha, J., Beer, A., & Castro Silva, O. ([s.d.]). *HEMOSTASIA E DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO*.
- Chapin, J. C., & Hajjar, K. A. (2015a). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*, *29*(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>
- Chapin, J. C., & Hajjar, K. A. (2015b). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*, *29*(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>
- Darwish, N. H. E., Godugu, K., & Mousa, S. A. (2021). Sulfated non-anticoagulant low molecular weight heparin in the prevention of cancer and non-cancer associated thrombosis without compromising hemostasis. *Thrombosis Research*, *200*, 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.01.015>
- Derbalah, A., Duffull, S., Newall, F., Moynihan, K., & Al-Sallami, H. (2019). Revisiting the Pharmacology of Unfractionated Heparin. Em *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 58, Número 8, p. 1015–1028). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00751-7>

- Furie, B., & Furie, B. C. (2004). Role of platelet P-selectin and microparticle PSGL-1 in thrombus formation. Em *Trends in Molecular Medicine* (Vol. 10, Número 4, p. 171–178). <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.02.008>
- Green, D. ([s.d.]). *Coagulation cascade*.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. Em *Cell* (Vol. 144, Número 5, p. 646–674). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., Petterson, T. M., Michael O’fallon, ; W, & Melton, ; L Joseph. ([s.d.]). *Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism A Population-Based Case-Control Study*. <http://archinte.jamanetwork.com/>
- Hoffbrand, A V.; Moss, P. A H. Fundamentos em hematologia de Hoffbrand. 7th ed. Porto Alegre: ArtMed, 2018. E-book. p.275. ISBN 9788582714515. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582714515/>.
- Jia, W., Feng, K., Fan, P., Fan, G., Yang, S., Zhang, T., Wei, Q., & Qian, L. (2012). Post-TACE Combination Therapy of Heparin and Octreotide Results in Decreased Tumor Metastasis in Extrahepatic Tumorigenesis. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 62(1), 35–40. <https://doi.org/10.1007/s12013-011-9255-8>
- Kim, Y. J., Borsig, L., Varki, N. M., & Varki, A. (1998). P-selectin deficiency attenuates tumor growth and metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(16), 9325–9330. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.16.9325>
- Kragh, M., & Loechel, F. (2005). Non-anti-coagulant heparins: A promising approach for prevention of tumor metastasis (Review). Em *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY* (Vol. 27).
- Kwaan, H. C., & Lindholm, P. F. (2019). Fibrin and fibrinolysis in cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 45(4), 413–422. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688495>
- Litvinov, R. I., & Weisel, J. W. (2017). Fibrin mechanical properties and their structural origins. Em *Matrix Biology* (Vols. 60–61, p. 110–123). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.08.003>
- Lopez-Ruz, S., Barca-Hernando, M., Marin-Romero, S., Elias-Hernandez, T., Otero-Candelera, R., & Jara-Palomares, L. (2022). Low-molecular-weight heparin beyond 12 months in patients with cancer-associated thrombosis. *British Journal of Cancer*, 127(12), 2234–2240. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02007-x>
- Marcucci, R., Berteotti, M., Gori, A. M., Giusti, B., Rogolino, A. A., Sticchi, E., Liotta, A. A., Ageno, W., de Candia, E., Gresele, P., Marchetti, M., Marietta, M., & Tripodi, A. (2021). Heparin induced thrombocytopenia: Position paper from the Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfusion*, 19(1), 14–23. <https://doi.org/10.2450/2020.0248-20>
- Macaluso, M., Paggi, M. & Giordano, A. Alterações genéticas e epigenéticas como marcas do intrincado caminho para o câncer. *Oncogene* 22, 6472–6478 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206955>

- Niers, T. M. H., Klerk, C. P. W., DiNisio, M., Van Noorden, C. J. F., Büller, H. R., Reitsma, P. H., & Richel, D. J. (2007). Mechanisms of heparin induced anti-cancer activity in experimental cancer models. Em *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 61, Número 3, p. 195–207). <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.07.007>
- Onishi, A., St Ange, K., Dordick, J. S., & Linhardt, R. J. (2016). Heparin and anticoagulation. Em *Frontiers in Bioscience* (Vol. 21).
- Paschoa, A. F. (2016). Heparin: 100 years of pleiotropic effects. Em *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (Vol. 41, Número 4, p. 636–643). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1261-z>
- Riddel, J. P., Aouizerat, B. E., Miaskowski, C., & Lillicrap, D. P. (2007). Theories of blood coagulation. Em *Journal of Pediatric Oncology Nursing* (Vol. 24, Número 3, p. 123–131). <https://doi.org/10.1177/1043454206298693>
- Rossi, G. R. (2016). *UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ*.
- Roy, P. S., & Saikia, B. J. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. Em *Indian Journal of Cancer* (Vol. 53, Número 3, p. 441–442). Medknow Publications. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.200658>
- Sanford, D., Naidu, A., Alizadeh, N., & Lazo-Langner, A. (2014). The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(7), 1076–1085. <https://doi.org/10.1111/jth.12595>
- Schlesinger, M., Roblek, M., Ortmann, K., Naggi, A., Torri, G., Borsig, L., & Bendas, G. (2014). The role of VLA-4 binding for experimental melanoma metastasis and its inhibition by heparin. *Thrombosis Research*, 133(5), 855–862. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.02.020>
- Sudha, T., Phillips, P., Kanaan, C., Linhardt, R. J., Borsig, L., & Mousa, S. A. (2012). Inhibitory effect of non-anticoagulant heparin (S-NACH) on pancreatic cancer cell adhesion and metastasis in human umbilical cord vessel segment and in mouse model. *Clinical and Experimental Metastasis*, 29(5), 431–439. <https://doi.org/10.1007/s10585-012-9461-9>
- Lemos, A. G. Heparinas no tratamento do câncer: uma revisão bibliográfica, Universidade Federal do Rio Grande do Norte Centro de Biociências Curso de Biomedicina - Natal, 2017.
- Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. Em *Nature Medicine* (Vol. 10, Número 8, p. 789–799). <https://doi.org/10.1038/nm1087>
- Walenga, J. M., & Lyman, G. H. (2013a). Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: A review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer. Em *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 88, Número 1, p. 1–18). <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.06.007>
- Walenga, J. M., & Lyman, G. H. (2013b). Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: A review of pharmacologic and clinical differences and

applications in patients with cancer. Em *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 88, Número 1, p. 1–18). <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.06.007>

Yu, C. J., Ye, S. J., Feng, Z. H., Ou, W. J., Zhou, X. K., Li, L. D., Mao, Y. Q., Zhu, W., & Wei, Y. Q. (2010). Effect of fraxiparine, a type of low molecular weight heparin, on the invasion and metastasis of lung adenocarcinoma A549 cells. *Oncology Letters*, 1(4), 755–760. https://doi.org/10.3892/ol_00000132