

## EFEITO DO ANASTROZOL NO TECIDO MAMÁRIO DE RATAS ANDROGENIZADAS

*Ângela Maria Leal Barros Bezerra (orientanda do ICV/UFPI), Ana Teresa de Araújo Marques (colaboradora, estudante de Medicina/UFPI), Caio César Sampaio de Castro Noletto (colaborador, estudante de Medicina/UFPI), Henrique César Saraiva de Arêa Leão Costa Filho (colaborador, estudante de Medicina/UFPI), Alesse Ribeiro dos Santos (co-orientador/Depto de Medicina Especializada/UFPI), Benedito Borges da Silva (orientador, Depto Materno-Infantil/UFPI)*

**INTRODUÇÃO:** Na maioria dos casos, o câncer de mama ocorre devido a uma mutação ou ativação anormal dos genes que controlam o crescimento celular, resultando em modificações progressivas da biologia celular caracterizadas por alterações na proliferação, diferenciação e na interação das células com o meio extracelular. O anastrozol, inibidor da aromatase de 3ª geração, atua inibindo esta enzima, resultando numa menor conversão de androgênios em estrogênios. Estudos demonstram que a sua utilização em mulheres com câncer de mama receptor de estrogênio positivo tem um potencial efeito quimiopreventivo. Este trabalho tem, pois, o objetivo de avaliar a expressão do antígeno Ki-67 no tecido mamário normal de ratas androgenizadas, simulando o estado anovulatório crônico (Síndrome do Ovário Policístico), na tentativa de observar uma possível ação anti-proliferativa da droga neste epitélio sob estimulação estrogênica constante (ATAC, 2005; KUMAR et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2006).

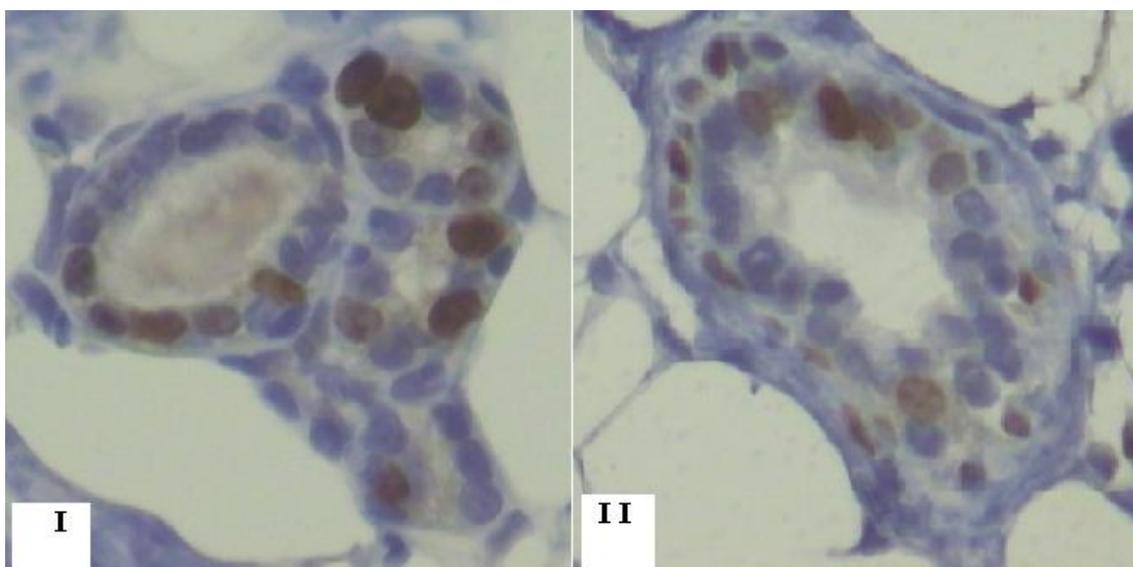
**METODOLOGIA:** Foram utilizadas 40 ratas (*Rattus norvegicus albinus*, linhagem Wistar-Hannover). Estas foram androgenizadas após o nascimento com propionato de testosterona (1,25mg/0,1ml) na região dorso-cervical. Comprovado o estro permanente, as ratas foram divididas em dois grupos I (controle) e II (experimental). Os do Grupo I receberam 0,5 ml de água destilada, enquanto que os animais do Grupo II receberam 10 µg de anastrozol em 0,5 ml de água destilada, diariamente por 30 dias consecutivos, via oral com sonda de gavagem apropriada. No final do experimento, as ratas foram anestesiadas e sacrificadas, a fim de retirar os dois últimos pares mamários, os quais foram imediatamente fixadas em formol tamponado a 10%. Posteriormente, procedeu-se a confecção dos blocos em parafina. Para o estudo imunoistoquímico foi utilizado o anticorpo anti-Ki-67 (MIB-5) para marcação das células em proliferação. Foram contados 500 núcleos em cada lâmina, nas áreas de maior coloração, com aumento de 400x. Para análise estatística, foi utilizado o Teste t de Student, fixando-se em 0,05 ou 5% o nível de significância para a rejeição da hipótese da nulidade.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os valores médios de expressão do Ki-67 nos Grupos I (Controle, tratado com placebo) e Grupo II (Experimental, tratado com anastrozol) foi de  $13,20 \pm 1,56$  e  $10,18 \pm 1,52$ , respectivamente não mostrando uma diferença estatisticamente significativa (Figura 1, Tabela 1, Figura 2) ( $p = 0,913$ ).

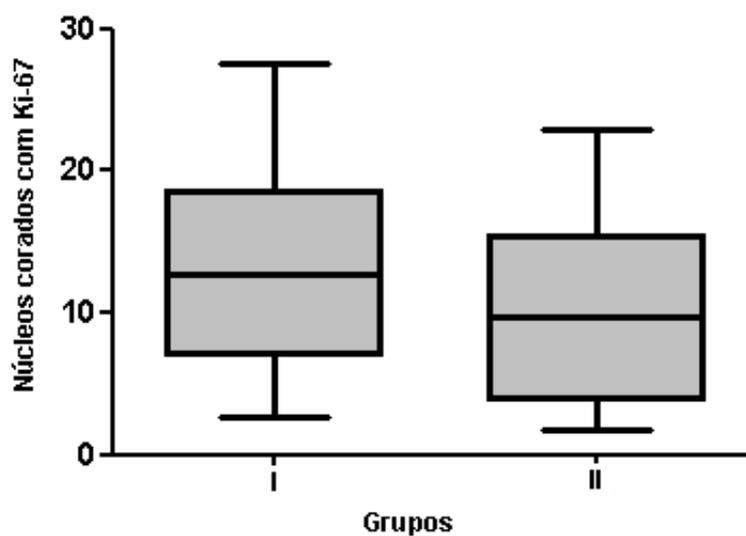
**Tabela I.** Média de percentagem e desvio padrão de núcleos corados com Ki-67 no tecido mamário de ratas em grupos I (controle) e II (ratas androgenizadas)

Grupo	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
I	13,20	1,56	2,65	12,73	27,51
II	10,18	1,52*	1,79	9,70	22,91

\*A diferença não foi estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ).



**Figura 1.** Fotomicrografias de corte histológico de tecido mamário de ratas androgenizadas, contendo maior concentração de núcleos celulares fortemente corados de marrom com anticorpo anti-Ki-67 no grupo I em relação ao grupo II (400 x).



**Figura 2.** Boxplot da proporção de núcleos de células corados com ki-67 no grupo controle e no grupo de ratas androgenizadas.

No presente estudo, a administração de anastrozol na dose de 10 µg/animal/dia durante 30 dias não mostrou redução estatisticamente significativa quanto à expressão de núcleos corados com o marcador anti- Ki- 67 no tecido mamário de ratas androgenizadas quando comparadas ao grupo controle. A dose utilizada neste estudo foi calculada por peso-equivalente, o que está de acordo com a usada por outros autores (KUMURU et al., 2007). Contudo, esse procedimento tem sido questionado por outros autores, os quais defendem que a diferença do metabolismo entre roedores e humanos poderia modificar os níveis séricos equivalentes aos encontrados em mulheres adultas usando anastrozol na dose de 1mg/dia. Isso possivelmente justificaria a insuficiência da dose frente à demonstração do efeito da droga em estudo (LIEN et al., 1991).

**CONCLUSÃO:** A partir da análise dos resultados obtidos, podemos concluir que a administração de anastrozol na dose testada (0,1 mg/kg), por via oral utilizando-se uma sonda de gavagem apropriada para ratas, não produziu ao estudo imunoistoquímico com o anticorpo anti-Ki-67 (MIB-5), marcador das células em proliferação, diminuição estatisticamente significativa da proliferação celular em relação ao grupo controle.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

- ATAC trialists' Group. **Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer.** Lancet; 365:60-2. 2005.
- KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. – **Neoplasias.** IN: **Robbins e Cotran – Patologia: bases patológicas das doenças.** 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. Cap.7, p. 282-353.
- KUMURU, S., YLIDIZ, A.A.; YILMAZ, B.; SANDAL, S.; GURATES, B. – **Effects of aromatase inhibitors letrozole and anastrozole on bone metabolism and steroid hormone levels in intact female rats.** Gynecol Endocrinol., 23 (10): 556- 61, 2007.
- LIEN, E.A; SOLHEIM, E., UELAND, P.M. **Distribution of tamoxifen and its metabolites in rat and human tissues during steady- state treatment.** Cancer Res; 51:4837-4844, 1991.
- OLIVEIRA, Vilmar Marques De; ALDRIGHI, José Mendes; RINALDI, José Francisco. **Quimioprevenção do câncer de mama.** Rev Assoc Med Brás, 52(6): 453-9. 2006.

Palavras-chaves: Mama. Anastrozol. Ratas.

