

## **EFEITOS DO TAMOXIFENO NA PROLIFERAÇÃO CELULAR DO ENDOMÉTRIO DE RATAS EM ESTRO PERMANENTE**

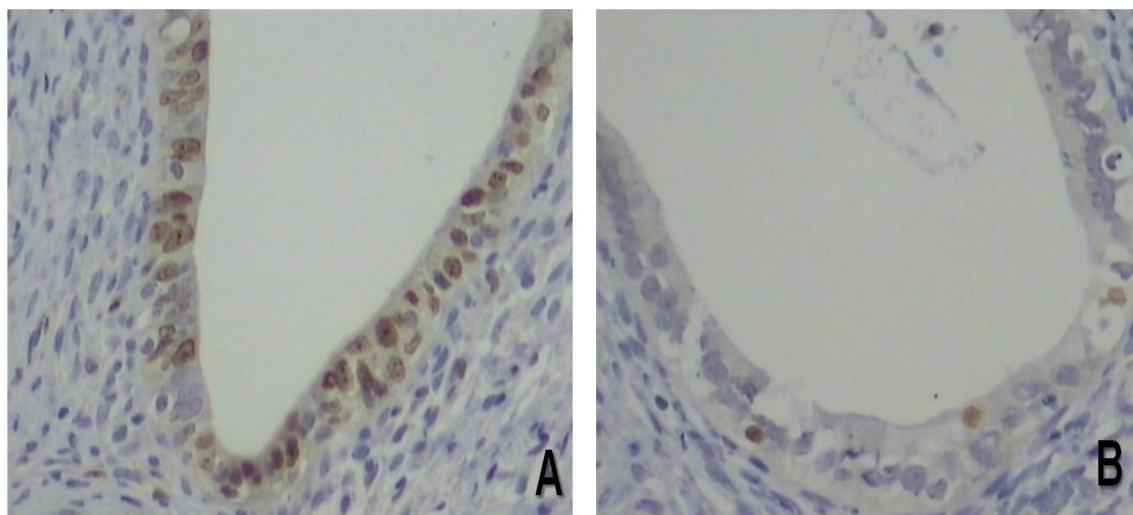
*Dorival Mendes Rodrigues Junior (Bolsista do PIBIC/CNPq), Alesse Ribeiro dos Santos (colaborador, Urologia – UFPI), Pedro Vitor Lopes Costa (co-orientador, Dpto Materno Infantil – UFPI), Benedito Borges da Silva (Orientador, Dpto Materno Infantil – UFPI)*

**INTRODUÇÃO:** O tamoxifeno (TAM) é um modulador seletivo dos receptores de estrógenos (SERM) de primeira geração, previamente usado no tratamento endócrino do câncer de mama, sendo a primeira droga aprovada nos Estados Unidos, para a quimioprevenção deste câncer em mulheres de alto risco (FISHER et al., 1998). Embora o tamoxifeno seja considerado uma droga antiestrogênica no tecido mamário, alguns estudos recentes tem mostrado uma ação opostora desta droga no endométrio levando a hiperplasias, pólipos e carcinomas (COHEN, 2004; GIELEN et al., 2008; SINGH et al., 2007). Contudo, é possível que a ação agonista ou antagonista do tamoxifeno no endométrio dependa dos níveis circulantes de estrogênio (GIELEN et al., 2005; PATRIARCA et al., 1996). Assim, diante da escassez de estudos, avaliando o comportamento do tamoxifeno no endométrio em estado de anovulação crônica, no qual o tecido alvo encontra-se sobre constante estimulação pelo estrogênio, e utilizando um marcador mais sensível como o Ki-67, é que propomos o presente estudo.

**OBJETIVO:** Avaliar o efeito do TAM na expressão da proteína Ki-67 no endométrio de ratas em estro permanente.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Quarenta ratas fêmeas Wistar-Hannover em estro permanente, induzidas por única dose de 1,25 mg de propionato de testosterona s.c. no segundo dia de vida, foram randomicamente divididas em dois grupos de 20 animais cada: Grupo I (tratadas apenas com placebo, controle) e Grupo II (tratadas com TAM 250 µg/dia). Tanto o placebo quanto o SERM foi administrado durante 30 dias por meio de gavagem. Aos 90 dias de vida, os animais sofreram eutanásia e o endométrio foi removido e fixado em 10% de formalina tamponada para análise da expressão imunoistoquímica do antígeno Ki-67. As análises estatísticas foram realizadas por modelo de regressão beta para comparar as médias nos três grupos ( $p < 0,05$ ).

**RESULTADOS:** A porcentagem média de expressão do Ki-67 no endométrio das ratas em estro permanente no Grupo I foi de  $43,21 \pm 3,39$ , sendo estatisticamente diferente ( $p < 0,001$ ) do Grupo II, cuja porcentagem média foi de  $7,36 \pm 0,95$  (Figura 1 e Tabela1).



**Figura 1.** Fotomicrografia de um corte histológico do endométrio de ratas em estro permanente. Note uma maior concentração de núcleos fortemente corados em marrom com o anti-Ki-67, anticorpo MIB-5, no grupo controle (A) em comparação ao grupo tratado com tamoxifeno (B) (aumento 400x).

**Tabela 1.** Porcentagem média e erro padrão dos núcleos corados com Ki-67 no endométrio de ratas em estro permanente tratadas com placebo (I) e com tamoxifeno (II).

Grupo	Média	Desvio Padrão	Minimo	Mediana	Máximo
I	43,21	3,39	22,16	40,77	70,42
II	7,36*	0,95	0,60	6,81	17,93

\*Modelo de regressão Beta ( $p < 0,0001$ )

**DISCUSSÃO:** os presentes dados estão consistentes com outros estudos (BUIJS et al., 2009; FLAMINI et al., 2009; PATRIARCA et al., 1996) ao aferir que o tamoxifeno comporta-se como agente antiestrogênico, em condições de altos níveis de estrógenos, inibindo parcialmente a proliferação celular no endométrio dos modelos experimentais. Para o melhor do nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro a aferir sobre a redução da atividade proliferativa endometrial sob altos níveis de estrogênio circulante, tratados com SERM, utilizando um marcador mais sensível como o Ki-67.

**CONCLUSÃO:** Nossos resultados mostraram que o TAM na dose e tempo utilizado reduziu significativamente a atividade proliferativa no endométrio de ratas em estro permanente, avaliada pela expressão imunoistoquímica do marcador Ki-67, em comparação ao grupo controle.

**Palavras chave:** estro permanente, proliferação, Ki-67, endométrio, tamoxifeno

#### REFERÊNCIAS:

BUIJS, C. et al. Effect of tamoxifen on the endometrium and the menstrual cycle of premenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*, v. 19, n. 4, p. 677-681, 2009.

COHEN, I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. **Gynecol Oncol**, v. 94, n. 2, p. 256-66, 2004.

FISHER, B. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the national surgical adjuvant breast and bowel project p-1 study. **J Natl Cancer Inst**, v. 97, p. 1636-1637, 1998.

FLAMINI, M. I. et al. Differential actions of estrogen and SERMs in regulation of the actin cytoskeleton of endometrial cells. **Mol Hum Reprod**, v. 15, n. 10, p. 675-685, 2009.

GIELEN, S. C. et al. Signaling by estrogens and tamoxifen in the human endometrium. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 109, p. 219-223, 2008.

GIELEN, S. C. et al. Tamoxifen treatment for breast cancer enforces a distinct gene-expression profile on the human endometrium: an exploratory study. **Endocr Relat Cancer**, v. 12, p. 1037-1049, 2005.

PATRIARCA, M. T. et al. Morphological action of tamoxifen in the endometrium of persistent estrous rats. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 75, p. 707-710, 1996.

SINGH, M. N. et al. Tamoxifen: important considerations of a multi-functional compound with organspecific properties. **Cancer Treatment Reviews**, v. 33, p. 91-100, 2007.