

EFEITO DO RALOXIFENO NA ATIVIDADE PROLIFERATIVA DO TECIDO MAMÁRIO DE RATAS EM ESTRO PERMANENTE

Universidade Federal do Piauí, Teresina- Piauí

Ângela Maria Leal Barros Bezerra (bolsista do PIBIC/CNPQ), Ana Teresa de Araújo Marques (colaboradora, estudante de Medicina/UFPI), Caio César Sampaio de Castro Noleto (colaborador, estudante de Medicina/UFPI), Henrique César Saraiva de Arêa Leão Costa Filho (colaborador, estudante de Medicina/UFPI), Pedro Victor Lopes Costa (co-orientador/ Depto Materno-Infantil /UFPI), Benedito Borges da Silva (orientador, Depto Materno-Infantil/UFPI)

INTRODUÇÃO:

No Brasil, excluindo-se os cânceres de pele, o câncer de mama representa a neoplasia maligna de maior incidência e mortalidade que acomete o sexo feminino (OLIVEIRA et al., 2006). Os moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMS) são atualmente indicados na prevenção primária dos tumores mamários receptor de estrogênio (RE) positivos. Dentre eles destacam-se, o tamoxifeno e o raloxifeno. O tamoxifeno é um SERM de primeira geração, cujo estudo constatou uma redução de cerca de 50% o risco de carcinoma de mama invasivo em mulheres de alto risco (CUZICK et al., 2003). Contudo, ele apresenta ação estrogênica agonista no endométrio e isso aumenta o risco para carcinoma endometrial em mulheres menopausadas, despertando interesses por outros SERMs alternativos para quimioprevenção e tratamento do câncer de mama (COSTA et al., 2007). O raloxifeno é um SERM de segunda geração que tem uma atividade similar de redução do risco de desenvolvimento câncer de mama quando comparado com o tamoxifeno, no entanto, é menos tóxico, particularmente para o útero, o que o torna mais atrativo do que o tamoxifeno para o uso como agente capaz de reduzir o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. Atualmente, o tamoxifeno e o raloxifeno são indicados na quimioprevenção do câncer de mama de mulheres na pré e pós-menopausa respectivamente. Este trabalho tem, pois, o objetivo de avaliar o efeito do raloxifeno na expressão do antígeno Ki-67 no tecido mamário normal de ratas em estro permanente, na tentativa de observar uma possível ação anti-proliferativa da droga neste epitélio sob estimulação estrogênica constante (JORDAN,1999)(RASTOGI, 2008).

METODOLOGIA: Vinte ratas fêmeas Wistar-Hannover em estro permanente induzido por 1,25 mg de propionato de testosterona foram divididas aleatoriamente em dois grupos: Grupo I (controle, n= 10), recebendo somente propilenoglicol; Grupo II (experimental, n= 10), tratadas com 750µg/d de raloxifeno durante 30 dias consecutivos, via oral com sonda de gavagem apropriada. O primeiro par abdominoinguinal de glândulas mamárias foi extirpado e processado para estudo imunoistoquímico com o anticorpo anti-Ki-67 (MIB-5), marcador das células em proliferação. Foram contados 500 núcleos de células em cada lâmina, nas áreas de maior coloração, utilizando imagens capturadas e um sistema de análise 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: O valor médio de expressão do Ki-67 nos Grupos I (Controle, tratado com placebo) e Grupo II (Experimental, tratado com raloxifeno) foi de $12,95 \pm 1,89$ e $2,56 \pm 0,41$, respectivamente, mostrando uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). (Figura1, Tabela 1).

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

Grupo	N	Média	Erro Padrão	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
I	10	12,95	1,89	5,97	4,50	13,45	20,93
II	10	2,56*	0,41	1,31	0,89	2,25	4,48

*A diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

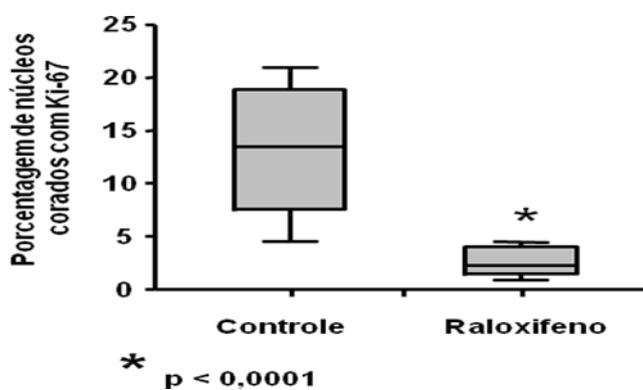


Figura 2. Boxplot da proporção de núcleos de células corados com ki-67 no grupo controle e no grupo de ratas tratadas com raloxifeno.

No presente estudo, a administração de raloxifeno na $750 \mu\text{g}/\text{animal}/\text{dia}$ durante 30 dias 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 peso-equivalente para ratas adultas com uma média de peso 200-250 g seria de 200- 250 μg , no entanto, como o metabolismo de ratas é mais rápido, optou-se por utilizar uma dose maior já utilizada por outros autores, obtendo-se o efeito esperado. (DOS SANTOS, 2008).

CONCLUSÃO: A partir da análise dos resultados obtidos, podemos concluir que a administração de raloxifeno na dose testada (750 µg/dia) por via oral utilizando-se uma sonda de gavagem apropriada para ratas, produziu ao estudo imunohistoquímico 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:

COSTA, Pedro Vitor Lopes ; dos Santos A. R. ; PIRES, Cleicilene Gomes ; Pereira-Filho JD ; Silva B. B. . **Efeitos do raloxifeno sobre a angiogênese do carcinoma de mama de mulheres menopausadas.** RBGO. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia ^{JCR}, v. 29, p. 335-339, 2007.

Cuzick J, Powles T, Verones U, Forbes J, Edwards R, Ashley, et al. **Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials.** Lancet. 2003;361:296-300.

Dos Santos AR, Lopes- Costa PV, Borges CS, Pires CG, de Sousa JM, de Castro JC, da Silva BB. **Effects of raloxifene on the urethra of adult castrated female rats.** *Climateric* 2008; 11: 483- 488.

OLIVEIRA, Vilmar Marques De; ALDRIGHI, José Mendes; RINALDI, José Francisco. **Quimioprevenção do câncer de mama.** Rev Assoc Med Brás, 52(6): 453-9. 2006.

Jordan, VC, Morrow M. **Tamoxifen, raloxifen, and the prevention of breast cancer.** Endocr Rev. 1999;20:253-78.

Rastogi, Prys. **Chemoprevention in postmenopausal women.** Menopause, vol.15, n.4, 2008.

Palavras-chaves: Mama, SERS, Ratas em estro permanente.