



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO – PRPPG
Coordenadoria Geral de Pesquisa – CGP
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bloco 06 – Bairro Ininga
Cep: 64049-550 – Teresina-PI – Brasil – Fone (86) 215-5564 – Fone/Fax (86) 215-5560
E-mail: pesquisa@ufpi.br; pesquisa@ufpi.edu.br

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

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

INTRODUÇÃO:

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, com elevadas taxas de mortalidade. O estrógeno, embora não seja oncogênico, pode estimular o crescimento de células neoplásicas em tecido mamário, mediado principalmente por receptores específicos, o receptor de estrogênio (RE) ^{1,2}. Os Moduladores Seletivos de Estrógenos (SERMs), drogas utilizadas na quimioprevenção deste câncer, ligam-se aos RE com alta afinidade com função estrogênica ou antiestrogênica em diferentes tecidos. O tamoxifeno, SERM de primeira geração, é a principal terapia endócrina adjuvante em pacientes com câncer de mama e também vem sendo utilizado na prevenção primária do câncer em pacientes saudáveis com alto risco. Além disso, reduz a mortalidade por doenças cardiovasculares e a incidência de osteoporose ^{3,4,6}. Devido às limitações éticas e a escassez de estudos avaliando o efeito direto desta droga no epitélio mamário por meio de biomarcadores e dada a influência dos SERMs sobre o câncer de mama, é de grande valia a busca de mais conhecimentos sobre eles por intermédio do presente estudo.

MÉTODOLOGIA:

Vinte ratas fêmeas *Wistar-Hannover* em estro permanente induzido por 1,25mg de propionato de testosterona foram divididas aleatoriamente em dois grupos: I- controle (n= 10), recebendo propilenoglicol; II- experimental (n= 10), tratadas com 250µg/dia de tamoxifeno por 30 dias consecutivos, via oral com sonda de gavagem apropriada. O primeiro par abdominoinguinal de glândulas mamárias foi extirpado e processado para estudo imunohistoquímico com o anticorpo anti-Ki-67 (MIB-5), marcador das células em proliferação. Foram contados 500 núcleos de células por lâmina, nas áreas de maior concentração de células. Para análise estatística, foi utilizado o Teste t de Student, fixando-se em 0,05 o nível de significância para a rejeição da hipótese da nulidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

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	Minimo	Mediana	Máximo
I	10	12,95	1,89	5,97	4,50	13,45	20,93
II	10	1,52*	0,28	0,88	0,00	1,23	2,77

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

O valor médio da expressão do Ki-67 no Grupo Controle, tratado com placebo, e no Grupo Experimental, tratado com tamoxifeno, foi de $12,95 \pm 1,89$ e $1,52 \pm 0,28$, respectivamente ($p < 0,0001$), segundo tabela. O tamoxifeno, SERM de primeira geração, apresenta ação antiestrogênica na mama por se ligar ao RE e impede, de forma competitiva, a ação do estradiol no tecido mamário, além de agir sobre os fatores de crescimento TGF- α , TGF- β e IGF-I. Propicia também o aumento da globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), com conseqüente diminuição dos estrogênios livres^{2,4}. O modelo animal é uma boa opção, porém apresenta limitações quanto à extrapolação de resultados. As ratas androgenizadas ou em estro permanente, usadas neste estudo, representam um modelo biológico sob constante estímulo estrogênico, o que facilita o estudo de drogas antiestrogênicas na glândula mamária¹. No presente estudo, a administração de tamoxifeno na dose de 250 mcg/animal/dia por trinta dias reduziu a marcação de ki-67 no tecido mamário das ratas fêmeas androgenizadas. A dose usada nos estudos experimentais com ratos tem variado. No entanto a dose usada neste estudo está de acordo com a usada por outros autores, que mostraram que esta dose reproduz em ratos os níveis séricos e tissulares encontrados em mulheres adultas usando tamoxifeno na dose de 20 mg/dia. A imunorreatividade do Ki-67 foi avaliada quantitativamente, contando-se no mínimo 500 células, por meio de microscopia de luz acoplada a *software* para captura e análise de imagem^{1,6}. Consideraram-se como positivos todos os núcleos corados, independentemente da intensidade⁵. Os efeitos anti-proliferativos dos SERMs no câncer de mama, avaliados por meio da expressão desse biomarcador, têm sido bem documentados em vários estudos clínicos e observacionais, e, então, confirmados no presente estudo.

CONCLUSÃO:

O tamoxifeno reduziu significativamente a expressão da proteína Ki-67 no epitélio mamário de ratas em estro permanente.

APOIO: CNPq, CAPES, UFPI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. DA SILVA, B.B.; GEBRIM, L.H.; BARACAT, E.C.; SIMÕES, M.J.; RODRIGUES DE LIMA, G. **Moephologic and morphometric study of the breast parenchyma of rats in persistent estrus treated with tamoxifen and conjugated estrogens.** Clin Exp Obstet Gynecol., v. 28, n.1, p. 60-63, 2001.
2. FISHER, B.; POWLES, T.J.; PRITCHARD, K.J. **Tamoxifen for the prevention of breast cancer.** Eur J Cance., v.36, n.2, p. 142-150, 2000.
3. HARRIS, C.C. **Human tissue and cells in carcinogenesis research.** Cancer Res., v. 47, p. 1-10, 1987.

4. JORDAN, VC. **The past, present and future of selective estrogen receptor modulation.** N Y Acad Sci., v.949, p. 72-9, 2001.
5. KEMP, C, ALBERTI, VN, RODRIGUES DE LIMA, G., CARVALHO, FM. **How should PCNA be assessed? Total of stained cells or only the most intensely stained ones?** 116:1667-74.São Paulo Med J, 1998.
6. LEERS, MP, THEUNISSEN, PH, RAMAEKERS, FC, SCHUTTE, B. **Multi-parameter flow cytometric analysis with detection of the Ki-67-Ag in paraffin embedded mammary carcinomas.** 27:283-9. Cytometry, 1997.

PALAVRAS-CHAVE: SERM. Tamoxifeno. Mama.