

ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS NA TERAPIA DO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SOBRE OS MODULADORES ESTROGÊNICOS

PHARMACOLOGICAL STRATEGIES IN BREAST CANCER THERAPY: A REVIEW ON ESTROGENIC MODULATORS

RAIMUNDO NONATO TEIXEIRA DINIZ¹, IAN JHEMES OLIVEIRA SOUSA^{2*}, POLYANNA DOS SANTOS NEGREIROS³, FABYANNA DOS SANTOS NEGREIROS³, RODRIGO LOPES GOMES GONÇALVES⁴

1. Acadêmico do curso de pós-graduação em Farmacologia Clínica da Faculdade Cathedral; 2. Acadêmico de Farmácia da Universidade Federal do Piauí- UFPI; 3. Acadêmica do curso de pós-graduação em Enfermagem Obstétrica da Instituição de Ensino Superior Múltiplo – IESM; 4. Mestrando(a) em Farmacologia do Programa de Pós graduação em Farmacologia –UFPI.

*Universidade Federal do Piauí, Campus Min. Petrônio Portella, Engate SG-15, Ininga, Teresina, Piauí, Brasil. CEP: 64049-550. ianjhemes@gmail.com

Recebido em 13/03/2017. Aceito para publicação em 24/04/2017

RESUMO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, sua incidência vem aumentando ao longo do tempo. O tratamento deste câncer envolve a quimioterapia e radioterapia e nas últimas décadas tem-se associado os agentes de prevenção de recidivas para evitar a proliferação das possíveis células cancerosas que possam ainda estar presentes no tecido, sendo estes agentes, os moduladores dos receptores de estrógeno. O objetivo deste artigo é caracterizar a utilização dos moduladores do estrógeno como adjuvantes da terapia e profilaxia do câncer de mama, para isso recorreu-se a uma pesquisa bibliográfica nas grandes bases de dados PubMed, Scielo e Medline onde foram utilizados artigos dos últimos 10 anos para compor esta revisão. Os Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrógenos (SERM's) tem aplicabilidades diversas, especialmente na profilaxia de recidiva do câncer, onde os principais SERM's desenvolvidos até o momento são o raloxifeno e tamoxifeno, ambos tem protocolos clínicos para utilização na prevenção da recidiva do câncer de mama. Assim, a utilização de SERM's representa uma abordagem benéfica no manejo da terapia oncológica, abordagem tal que pode ser estendida à profilaxia do câncer de mama com os avanços da terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Estrógenos, Estrogênios, moduladores, SERM, Antagonistas

ABSTRACT

Breast cancer is the second most frequent type of cancer in the world and the most common among women and its incidence has increased over time. The treatment of this cancer involves chemotherapy and radiotherapy and in the last decades has been associated with the agents of Prevention of relapses to prevent the proliferation of possible cancer cells that still pose being present in the tissue. These agents are the modulators of estrogen receptors. The objective of this article is to characterize the use of estrogen modulators as adjuvants in the therapy and prophylaxis of breast cancer. We used a bibliographical search in the large PubMed, Scielo and Medline databases where articles from the last 10 years were

used to compose this review. Selective Modulators of Estrogen Receptors (SERMs) have different applicability, especially in the prophylaxis of cancer recurrence, where the main SERMs developed to date are raloxifene and tamoxifen, both of which have clinical protocols for use in the prevention of recurrence of breast cancer. Thus, the use of SERMs represents a very beneficial approach in the management of cancer therapy, an approach that can be extended to the prophylaxis of breast cancer with advances in therapy.

KEYWORDS: Estrogens, Estrogens, modulators, SERM, Antagonists.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública em todo o mundo. É atualmente a segunda causa principal de morte, e deve superar doenças cardíacas como a principal causa de morte nos próximos anos. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que o câncer foi responsável por 7,4 milhões de mortes (cerca de 13% das mortes) em 2004. Mortes por câncer no mundo são projetadas para continuar crescendo, com estimativa de 12 milhões de mortes em 2030^{1,2}.

O segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres é o câncer de mama e sua incidência vem aumentando ao longo do tempo, concomitantemente ao aumento da industrialização e da urbanização. A neoplasia maligna de mama é responsável por cerca de 20% da incidência de câncer e por 14% do total de mortes associadas às neoplasias³.

O desenvolvimento dessa doença é multifatorial, com a presença de fatores biológicos e ambientais, destacando-se àqueles relacionados à idade, aspectos endócrinos e genéticos. O câncer de mama de caráter hereditário corresponde a cerca de 5-10% do total de casos. Em relação aos fatores idade e endócrinos, o aumento do risco está associado à história de menarca precoce (primeira menstruação antes dos 12 anos), menopausa tardia (após os 50 anos), nuliparidade após os 30 anos, entre outros⁴.

A terapêutica oncológica do câncer de mama consiste na ressecção cirúrgica dos tumores associado ao tratamento radioterápico e quimioterápico, onde esta última pode ser feita com quimioterápicos/citostáticos. O mecanismo de ação dos citostáticos tem emprego em um número de seções limitadas, portanto entram em cena uma segunda classe com poucos efeitos adversos e que evitam as recidivas da neoplasia⁵.

Neste panorama, a expressão do receptor de estrógeno (RE) é um importante biomarcador em câncer de mama, pois ele fornece o índice de sensibilidade ao tratamento endócrino. Desde que se demonstrou com grande significância que o crescimento dos carcinomas de mama é regulado por estrógenos, a presença de receptores específicos para este hormônio em tumores mamários é bastante observada para acompanhamento e prognóstico, no qual sua supressão tem demonstrado remissão clínica do tumor em pacientes com carcinoma de mama⁶.

Existem para tanto, os moduladores dos receptores de estrógeno, que podem ser empregados como adjuvantes para diminuir as chances de recidivas do câncer onde entre estes, destacam-se moduladores seletivos de receptores de estrógeno (SERM), que mimetizam os efeitos benéficos do estrógeno em alguns receptores e antagonizam sua ação em tecidos como mama e endométrio^{7,8}.

Desta forma, o objetivo deste artigo é caracterizar a utilização dos moduladores do estrógeno como adjuvantes da terapia e profilaxia do câncer de mama, explanando sobre a eficácia destes fármacos na terapia e profilaxia oncológica.

2. MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica, tendo como referência a literatura produzida nos últimos dez anos (2006-2016), os quais contemplem o “uso terapêutico

dos moduladores seletivos dos receptores de estrógeno”, recorrendo-se para esta pesquisa, a utilização de grandes indexadores de literatura científica (PubMed, Lilacs, SciELO e Medline), as palavras chave utilizadas foram: (estrógeno/estrogênio, moduladores, receptores de estrógeno/estrogênio e estrógeno/estrogênio e câncer de mama), onde seus respectivos equivalentes em inglês também foram pesquisados. Os artigos foram triados inicialmente pela leitura dos títulos (análise de exclusão) e depois pelos resumos (análise de inclusão) no qual foram utilizados 16 artigos (lidos na íntegra) para compor esta revisão.

3. DESENVOLVIMENTO

Moduladores Seletivos de Estrógeno: Estado da arte

Os moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (SERMS) são tipicamente variações da molécula de 17- β estradiol e podem ser classificados de acordo com sua estrutura química. Dentre estes, os mais conhecidos são os derivados trifeniletílenos, como Raloxifeno, Tamoxifeno e os Benzotiofenos⁹.

Estes moduladores, assim recebem o nome pela sua capacidade de exercer atividade agonista e/ou antagonista em determinados tecidos, desempenhando sua ação farmacológica de forma a não ser um agente puramente antagonista sistêmico, não comprometendo todas as atividades celulares mediadas pelos receptores de estrógenos do corpo¹⁰.

Dos vários SERM's desenvolvidos até o momento, apenas o raloxifeno e tamoxifeno são aprovados para a utilização na prevenção da recidiva do câncer de mama com a presença de receptores de estrógenos. Porém existem vários outros SERM's, apresentados na Tabela 1, com uma síntese de suas aplicações clínicas.

Tabela 1. Moduladores estrogênicos apresentados pela literatura.

Fármaco	Atividade Farmacológica	Referencia
Tamoxifeno	M. E. mais utilizado no tratamento do câncer no mundo (antagonista na mama e agonista no endotélio)	(VOGEL, 2009) ¹¹
Toremifeno	M. E. de mesma atividade do Tamoxifeno, com metabolismo diferente para evitar interações medicamentosas.	(LEWIS et al., 2010) ¹²
Clomifeno	M. E. utilizado no tratamento da infertilidade	(FERREIRA et al., 2011) ¹³
Arzoxifeno	M. E. para o câncer de mama, menos efetivo que o tamoxifeno	(CLARKE; KHOSLA, 2009) ¹⁰
Bazedoxifeno	M. E. do tecido ósseo mais específico	(CHRISTIANSEN et al., 2010) ¹⁴
Lasofoxifeno	M. E. de alta efetividade para câncer de mama e osteoporose	(CUMMINGS et al., 2010) ¹⁵
Raloxifeno	M. E. que já foi utilizado no câncer, atualmente é empregado na osteoporose	(LEWIS et al., 2010) ¹²

Legenda: M.E= Modulador estrogênico.

Dentre estes moduladores, o raloxifeno e tamoxifeno tem atividade farmacológica benéfica por serem antagonistas no tecido mamário e não exercerem antagonismo em outros tecidos, ou seja, possuindo ação positiva em outros tecidos visto que o agonismo estrogênico é o principal indutor do crescimento do epitélio uterino e da matriz óssea, onde um antagonismo total poderia causar osteoporose, hipoproliferação do endométrio uterino dentre outras ações negativas sobre os tecidos.

Observando a Tabela 2, constata-se que o tamoxifeno tem atividade preservante da integridade óssea e do endométrio uterino, diferentemente do raloxifeno que preserva o agonismo apenas no tecido ósseo. Essas diversidades de agonismo/antagonismo tecido-específica proporcionam uma diversa gama de aplicações em várias patologias, especialmente no câncer, visto que a utilização destes agentes moduladores de estrógeno é menos danosa que a ovariectomia¹⁶.

Tabela 2. Atividade Farmacológica dos Principais moduladores de estrogênio.

Fármaco	Ossos	Útero	Cérebro	Mama
Estradiol	++	++	++	++
Tamoxifeno	+	+	-	-
Raloxifeno	+	-	-	-

Legenda: ++ Agonismo Forte + Agonismo Fraco – Antagonismo

Fonte: Adaptado de Andrews (2009)¹⁶

Eficácia dos Moduladores de Estrógenos no câncer de mama

A aplicação dos SERM's se baseia no princípio que os estrógenos são indutores da proliferação tecidual, em especial no tecido mamário, onde então se observa também que os carcinomas de células mamárias com alta expressão de receptores de estrogênio, mostram uma grande sensibilidade à terapia com moduladores da ação de estrogênios¹⁷.

O tamoxifeno foi aprovado pela FDA em 1977 e desde então é um dos medicamentos com o efeito mais marcante sobre a sobrevivência dos pacientes, reduzindo o risco anual de recorrência de câncer em quase 40% quando submetidos a tratamento de 5 anos. Contudo, apesar da eficácia incontestável, existe ainda uma parcela próxima de 50% dos tumores que são refratários à terapia com tamoxifeno.

Um estudo de coorte avaliou o lasofoxifeno e evidenciou que o mesmo reduziu o câncer de mama positivo ao receptor de estrogênio 0,3 versus 1,7 casos por 1000 pessoas/ano ($p < 0,05$)⁹.

Em relação ao raloxifeno, o estudo MORE3 (*Multiple Outcome of Raloxifen Evaluation*) foi o primeiro a demonstrar uma queda de 65% no risco de câncer de mama (quando utilizado 60 mg/ dia) em comparação ao placebo em avaliação com mulheres pós-menopausa. Este estudo teve uma prorrogação por mais quatro anos, onde as participantes continuaram recebendo a mesma dose de raloxifeno (total de 08 anos), e os resultados mostraram uma redução de 59% na incidência de câncer de mama invasivo, onde a ação preventiva não se estendeu ao carcinoma *in situ*⁸.

4. CONCLUSÃO

Desta forma foi possível reunir nesta obra uma síntese das possibilidades que os SERM's representam para os avanços na prevenção e tratamento do câncer de mama, visto que a abordagem hormonal representa uma ação benéfica no manejo da terapia oncológica, pois tem efeitos colaterais diminutos em relação à quimioterapia com citostáticos e ainda pode ser estendida à profilaxia do câncer de mama em pacientes de risco.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Siegel R, Miller K. & Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 65, 29 (2015).
- [2] Freitas EO, *et al* A influência da espiritualidade na qualidade de vida do paciente oncológico: reflexão bioética. *Rev. Nurs.* 17, 1266–1270 (2016).

- [3] Inumaru LE, Silveira EA. Da & Naves MMV. Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review. *Cad. saúde pública*, Rio Janeiro 27, 1259–70 (2011).
- [4] Ohl ICB. *et al.* Ações públicas para o controle do câncer de mama no Brasil: revisão integrativa. *Rev. Bras. Enferm.* 69, 793–803 (2016).
- [5] Costa-Lotufo LV. *et al.* Artigo A Contribuição dos Produtos Naturais como Fonte de Novos Fármacos Anticâncer: Estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará. *Rev. Virtual Química* 2, 47–58 (2010).
- [6] Lopes JR. Avaliação Da Ação Da Melatonina Em Célulastronco Tumoriais Mamárias Re-Positivas Tratadas Com Disruptores Estrogênicos: Verificação Da Via Do Receptor De Estrogênio Mediada Pelo Gene Oct 4. (UNESP, 2016).
- [7] Pardini D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab* 58, 172–181 (2014).
- [8] Oliveira VM. de & Aldrighi JM. Nova alternativa farmacológica na prevenção do câncer de mama após a menopausa. *Rev Assoc Med Bras* 52, 1–2 (2006).
- [9] Silverman SL. New selective estrogen receptor modulators (SERMs) in development. *Curr. Osteoporos. Rep.* 8, 151–153 (2010).
- [10] Clarke BL. & Khosla S. New selective estrogen and androgen receptor modulators. *Curr. Opin. Rheumatol.* 21, 374–9 (2009).
- [11] Vogel VG. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Rev Anticancer Ther* 9, 51–60 (2009).
- [12] Lewis JD. *et al.* Excellent outcomes with adjuvant toremifene or tamoxifen in early stage breast cancer. *Cancer* 116, 2307–2315 (2010).
- [13] Ferreira M, *et al.* Moduladores seletivos do receptor estrogênico: novas moléculas e aplicações práticas. *Femina* 39, 433–441 (2011).
- [14] Christiansen C *et al.* Safety of bazedoxifene in a randomized, phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 11, 130 (2010).
- [15] Cummings SR. *et al.* Lasofoxifene in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 362, 686–696 (2010).
- [16] Andrews NA. Biological and pharmacological effects of estrogen and SERMs on bone. *IBMS Bonekey* 6, 238–243 (2009).
- [17] Cirqueira MB, Moreira MARM, Soares LR. & Freitas-Júnior R. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina* 39, 499–503 (2011).