

Olga Viviane Viana

USO DO TAMOXIFENO NO TRATAMENTO DE CÂNCER
DE MAMA

São Paulo
2007

Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas

Olga Viviane Viana

USO DO TAMOXIFENO NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA

Trabalho apresentado à
disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso do
curso de Farmácia/ FMU
sob orientação da Prof^a
Dra. Myrian Kazumi Sano.

São Paulo
2007

Olga Viviane Viana

USO DO TAMOXIFENO NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso do curso de Farmácia da FMU sob orientação da Profª Dra. Myrian Kazumi Sano. Aprovado pela banca examinadora constituída pelos professores:

Profª Dra. Myrian Kazumi Sano
FMU - Orientador

Profº Dr. Luiz Sidney Longo Junior
Universidade Federal de São Paulo

Profª Dra. Maria Tereza Santos Araújo
Universidade Anhembi-Morumbi

*Aos meus pais João e Floriza pelo apoio
e compreensão nos momentos difíceis...
Às minhas irmãs Claudia e Márcia pelos
momentos de alegria, descontração e
cumplicidade.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por sempre ter estado ao meu lado guiando meus caminhos.

A todos aqueles que me inspiraram e me auxiliaram nos momentos de dificuldade e desafio, o meu eterno agradecimento.

Agradeço aos amigos e companheiros de turma que compartilharam esta etapa de minha vida, transmitindo ensinamentos e vivências que serão levadas por toda uma vida.

Aos professores que me transmitiram todo os seus conhecimentos, e com o passar do tempo tornaram-se amigos e companheiros de uma jornada de aprendizagem que será carregada por toda minha vida profissional.

Em especial agradeço minha orientadora Myrian e o professor Luiz Sidney por terem acreditado em mim me apresentando um outro lado da profissão farmacêutica voltada para pesquisas.

Aos queridos amigos Cláudio Magron, Liliane Maceno e Sandra Ligieri pelas horas de conversas, desabaços, conselhos e risadas que foram compartilhados durante os quatro anos de nossa graduação e que jamais serão esquecidos ou pagados da memória.

À minha grande amiga Viviane Aparecida de Souza, agradeço em especial, por sempre me apoiar, auxiliar e incentivar a continuar apesar das adversidades encontradas.

Ao Thiago Brito pelo companheirismo, paciência e incentivo em uma etapa crucial da minha formação acadêmica.

*“Mas é claro que o sol
Vai voltar amanhã
Mais uma vez eu sei
Escuridão já vi pior
De endoidecer gente sã
Espera que o sol já vem.
Tem gente que está do mesmo lado que você
Mas deveria estar do lado de lá
Tem gente que machuca os outros
Tem gente que não sabe amar
Tem gente enganado a gente
Veja nossa vida como está
Mas eu sei que um dia a gente aprende
Se você quiser alguém em quem confiar
Confie em si mesmo
Quem acredita sempre alcança.*

*Mas é claro que o sol
Vai voltar amanhã
Mais uma vez eu sei
Escuridão já vi pior
De endoidecer gente sã
Espera que o sol já vem.
Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena
Acreditar num sonho que se tem
Ou que seus planos nunca vão dar certo
Ou que você nunca vai ser alguém
Tem gente que machuca os outros
Tem gente que não sabe amar
Mas eu sei que um dia a gente aprende
Se você quiser alguém em quem confiar
Confie em si mesmo
Quem acredita sempre alcança...”*

Renato Russo e Flávio Venturini

RESUMO

O tamoxifeno é um fármaco que pertence à classe dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio e possui ação antagonista direta nos receptores de estrogênio das células mamárias, proporcionando uma diminuição do crescimento desordenado destas. O tamoxifeno pode ser empregado na terapia para o tratamento de infertilidade, no entanto este trabalho visa demonstrar a ação do tamoxifeno nas células cancerígenas da mama através de sua interação com os receptores de estrogênio, abordando os mecanismos naturais de alterações das linhagens celulares decorrentes da interação do estrogênio com seus vários tipos de receptores, que acarretam no desenvolvimento de uma neoplasia mamária. Neste trabalho ainda são abordados outros aspectos relacionados ao tamoxifeno como efeitos adversos que podem acometer as mulheres que fazem uso prolongado deste fármaco, farmacocinética, posologia e as interações medicamentosas. Porém o presente trabalho não tem como objetivo fazer um levantamento exaustivo de artigos relacionados ao uso do tamoxifeno no tratamento de neoplasias mamárias. Desse modo, foram selecionados somente alguns artigos da literatura de interesse, visando proporcionar ao leitor um panorama geral do uso deste fármaco no tratamento de tal patologia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura protéica dos receptores de estrogênio.	17
Figura 2 – Mecanismo de ação dos receptores de estrogênio e seus subtipos.	21
Figura 3 – Estrutura química do estrogênio, trifeniletileno e dietilestilbestrol, no centro a estrutura do MER 25, um antiestrogênico puro, e a estrutura dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM), tamoxifeno e raloxifeno.	29
Figura 4 – Estrutura química do tamoxifeno nas conformações Z e E.	30
Figura 5 – Interação de estrogênios e antiestrogênios com aminoácidos específicos do domínio de ligação ao hormônio do RE α .	34
Figura 6 – (a) estrutura cristalográfica do RE α ligado a molécula de estradiol, neste pode-se verificar que ocorre a rotação da hélice 12 englobando o hormônio. (b) estrutura cristalográfica do RE α ligado à molécula de raloxifeno, onde a cadeia lateral deste interage com a asparagina 351 e impede o reposicionamento da hélice 12 o que interfere no reconhecimento de moléculas co-ativadoras. Foi utilizado como modelo a ligação do raloxifeno ao RE α mas é importante salientar que o tamoxifeno interage da mesma forma com este receptor, pois também possui uma cadeia lateral alquilaminoetóxi que interage com a asparagina 351.	35
Figura 7 – Produtos do metabolismo do tamoxifeno.	38
Figura 8 – Estrutura química do fulvestranto.	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Os principais SERM divididos em cinco grupos químicos.	28
Tabela 2 – Fármacos que possuem o tamoxifeno como princípio ativo, comercializados no Brasil.	39
Tabela 3 – Fármacos que são metabolizados pelas isoformas CYP2D6, CYP3A4 e CYP2C9 do citocromo P450 e que têm seu metabolismo inibido pelo tamoxifeno.	43

LISTA DE ABREVIATURAS

AF-1 – Domínio de ativação do receptor
AF-2 – Domínio de ligação ao hormônio (segundo domínio de ativação do receptor)
AIB-1 – Proteína Co-ativadora
AP-1 – Sítio alternativo de ligação ao DNA
bcl-2 – Protoncogene
CBP/300 – Proteína Co-ativadora
c-myc – Protoncogene
DNA – Ácido Desoxirribonucléico
EGF – Fator de Crescimento Epidermal
EGFR – Receptor do Fator de Crescimento Epidermal
ERE – Elemento de Resposta ao Estrogênio
FDA – Food and Drug Administration
FGF – Fator de Crescimento Fibroblástico
FSH – Hormônio Folículo-Estimulante
hsp 90 – Proteínas de Choque Térmico
hst – “human stomach tumor oncogene”
IGF-1 – Fator de Crescimento Insulina-Símile
int-2 – Oncogene da mama murina
IP3K – Fosfatidilinositol 3 quinase
Ki67 – Marcador de proliferação
LH – Hormônio Luteinizante
MAP quinase – Proteína Ativada por Mitógeno
NcoR – Co-repressor de Receptor Nuclear
NSABP-1 – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project -1
NSABP-B24 – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - B24
PCAF – Proteína Co-ativadora
PDGF – Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas
RE – Receptor de Estrogênio

RE α – Receptor de Estrogênio Alfa

RE β – Receptor de Estrogênio Beta

RNA – Ácido Ribonucléico

RNA_m: RNA mensageiro

Scr (c-Scr) – Oncogene

SERM – Modulador Seletivo de Receptor de Estrogênio

SMRT – Mediador Silenciador de Receptores de Retinóides e Hormônio Tireoidiano

SNC – Sistema Nervoso Central

SP1 – Sítio alternativo de ligação do DNA

SRA – Proteína Co-ativadora

TGF α – Fator de Transformação de Crescimento α

TGF β – Fator de Transformação de Crescimento β

USF – Sítio alternativo de ligação ao DNA

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
1. RECEPTOR DE ESTROGÊNIO	
1.1. Estrutura do Receptor de Estrogênio	17
1.2. Tipos de Receptores de Estrogênio	18
1.2.1. Nucleares	18
1.2.2. Receptores de Estrogênio Não-Nucleares	19
2. MECANISMO DE AÇÃO DO ESTROGÊNIO	20
2.1. Em Receptores Nucleares	20
2.2. Em Receptores Não-Nucleares	22
3. RECEPTORES DE ESTROGÊNIO NO CÂNCER DE MAMA	24
4. CARCINOGENESE E OS EFEITOS DO ESTROGÊNIO NA MAMA	
4.1. Carcinogênese Mamária	26
4.2. Efeitos do Estrogênio Sobre Linhagens Celulares da Mama	26
5. MODULADORES SELETIVOS DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO (SERM)	28
6. TAMOXIFENO	30
6.1. Mecanismo de Ação	32
6.2. Interação Fármaco-Receptor	33
7. FARMACOCINÉTICA	37
8. POSOLOGIA	39

9. EFEITOS ADVERSOS	
9.1. De Maior Frequência	40
9.2. Esporádicos	40
9.3. Câncer Endometrial	40
9.4. Eventos Vasculares	41
9.5. Toxicidade Ocular	41
9.6. Densidade Mineral Óssea	41
 10. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	 42
 DISCUSSÃO	 44
 CONCLUSÃO	 47
 REFERÊNCIAS	 49

INTRODUÇÃO

Os estrogênios são hormônios esteróidicos que exercem um papel fundamental na proliferação celular. Experimentos realizados com ratos de carcinogênese mamária sugeriram que o estrogênio age promovendo e/ou permitindo o desenvolvimento de tal carcinoma (BRENTANI; FELDMAN, 1995).

Há alguns fatores de risco ligados à influência dos estrogênios que aumentam a predisposição ao desenvolvimento de neoplasia mamária, tais como obesidade, menopausa tardia e menarca precoce, sendo que nestas situações a mulher apresenta maior exposição a estes hormônios (FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003).

A maior parte dos estrogênios mediam diretamente as funções de dois receptores intracelulares específicos, receptor de estrogênio α e receptor de estrogênio β , os quais são reguladores da transcrição hormônio-dependente (JENSEN et al., 2001).

Estes receptores hormonais desempenham um papel de extrema importância no tratamento hormonal adjuvante de pacientes com câncer invasivo, sendo estes tidos como um fator benéfico, pois um dos medicamentos mais amplamente utilizado para tratamento de neoplasias mamárias, o tamoxifeno, possui ação antagonista direta nos receptores de estrógeno das células tumorais fazendo com que haja uma redução da transcrição dos genes regulados por este receptor, o que leva a diminuição do crescimento das células cancerígenas na mama (DZIK; MARQUES, 2007; SANTOS, 2007).

O emprego do tamoxifeno, assim como seu mecanismo de ação, no tratamento de células cancerígenas da mama serão abordados neste trabalho, visto que este foi o primeiro fármaco empregado na hormonioterapia para o tratamento de tal tipo de carcinoma e o primeiro a ser usado como quimiopreventivo, tendo sido empregado desde a década de 70 em terapias hormonais de carcinoma maligno de mama. Estudos clínicos e metanálises realizados nas últimas duas décadas demonstraram que o tamoxifeno foi eficaz

na prevenção de câncer de mama contralateral em 30% das pacientes analisadas que continham o mesmo perfil (GRILLI, 2006; JORDAN, 2006).

Em 1998, o Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) publicou um estudo onde foi demonstrada a redução de aproximadamente 50% do risco de ocorrência de câncer de mama contralateral em pacientes que receberam tamoxifeno por um período de cinco anos.

Este fármaco tem sido a droga mais utilizada para o tratamento desta patologia sendo que seu uso está indicado em casos de doença metastática, assim como no tratamento adjuvante (pós-operatório) de pacientes com tumor em fase inicial e avançada, em casos onde o paciente possui linfonodos acometidos ou livres de tal doença, e em casos de pacientes com carcinoma ductal *in situ* (FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003).

Estudos realizados por Fisher et al. (1999) visavam avaliar o tamoxifeno na redução de neoplasia mamária em pacientes com carcinoma ductal *in situ*. Entretanto, os resultados mostraram que o uso da droga causou uma redução na incidência de cânceres invasivos agregados, tais como câncer de mama invasivo ipsilateral e contralateral, doença metastática à distância; assim como a diminuição da recorrência de todos os cânceres contralaterais.

Alguns anos mais tarde, o protocolo NSABP-B24 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - B24) comprovou a eficácia do tamoxifeno, demonstrando uma redução de 27% do risco de eventos em pacientes com carcinoma ductal *in situ*, redução de 37% de todos os tipos de carcinomas mamários e redução do desenvolvimento de carcinomas invasivos em 45% (SANTOS, 2007).

Em 30 de dezembro de 1977 o FDA (Food and Drug Administration), instituição americana que regulamenta os medicamentos e alimentos, aprovou a utilização do tamoxifeno como tratamento adjuvante do câncer de mama (PARK; JORDAN, 2002). Em 29 de outubro de 1998 o mesmo órgão aprovou o uso do tamoxifeno para profilaxia do carcinoma mamário em mulheres pré e pós-menopáusicas que apresentavam alto risco. Esta aprovação foi baseada nos resultados obtidos de um estudo denominado NSABP-1 (National Surgical

Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study) onde comparou-se grupos de mulheres consideradas de alto risco para desenvolvimento de neoplasias mamárias que receberam placebo ou tamoxifeno na dose de 20mg/ dia, durante cinco anos. Os pesquisadores verificaram que o tamoxifeno reduziu o risco de carcinoma invasivo em 49%, sendo que esta diminuição ocorreu em todas as faixas etárias, reduzindo também a ocorrência de tumores receptores de estrogênio positivos em 69%, porém não houve diferença na ocorrência de tumores receptores de estrogênio negativos. Dessa forma, conclui-se que o tamoxifeno deveria ser utilizado como tratamento preventivo por mulheres que apresentam alto risco de desenvolver tal neoplasia, por um período de, no mínimo, cinco anos (FISHER et al., 1998).

Pesquisa realizada pelo Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) demonstrou que em mulheres com idade inferior a 50 anos que apresentavam tumores receptores de estrogênio positivos, o emprego do tamoxifeno por cinco anos levou a uma redução de 32% na mortalidade e de 45% nos índices de recorrência, quando comparados com a ausência do tratamento ou ao uso de placebo.

1. RECEPTOR DE ESTROGÊNIO

1.1. ESTRUTURA DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO

Os receptores de estrogênio (RE) são componentes da família dos receptores esteróidicos, estando localizados no citoplasma celular e associados a proteínas de choque térmico, onde permanecem inativados quando não estão ligados aos hormônios, pois dependem de fatores hormonais ligantes para que haja sua ativação (BRENTANI; FELDMAN, 1995; COSTA; BUZAID, 2007).

Estes receptores de estrogênio (RE) apresentam uma estrutura com vários domínios (A, B, C, D, E, F) (Figura 1). A região A/B, responsável pela ativação (AF-1), encontra-se na região aminoterminal da molécula, enquanto a região C, domínio de ligação ao DNA, localiza-se na porção central da molécula. A região D é o local onde a molécula do receptor se dobra. Os domínios E/F, responsáveis pelo reconhecimento do hormônio e pela seletividade e especificidade da resposta fisiológica desencadeada, estão localizados na terminação carboxila (FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003).

O estrogênio interage com o RE no domínio E, que possui um segundo domínio de ativação (AF-2). Além de estar envolvido na dimerização do receptor, na ligação a proteínas de choque térmico e na localização nuclear. Já o domínio F parece agir modulando a ativação transcricional (MANGELSDORF et al., 1995 apud FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003).

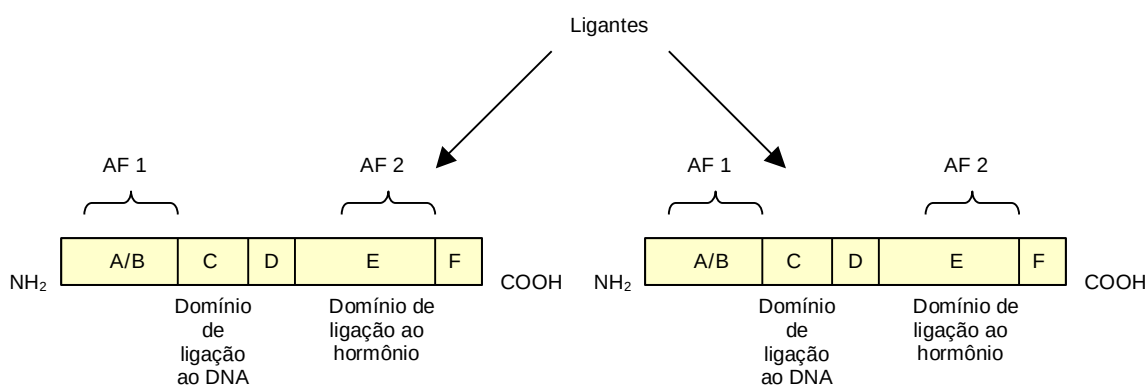


Figura 1: Estrutura protéica dos receptores de estrogênio.

Fonte: JORDAN, 2006.

1.2. TIPOS DE RECEPTORES DE ESTROGÊNIO

Nas células podemos encontrar dois tipos de receptores de estrogênio, os nucleares e os não-nucleares (OSBORNE; SCHIFF, 2005).

1.2.1. NUCLEARES

Os hormônios esteroidais circulantes penetram na membrana celular de células-alvo, e a simples interação destes com os receptores faz com que o complexo hormônio-receptor migre para o núcleo celular. O receptor de estrogênio possui dois subtipos, os receptores de estrogênio α (RE α) e os receptores de estrogênio β (RE β), que são codificados por genes diferentes e localizados em cromossomos distintos, 6 e 14, respectivamente (FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003; BARROS; BUZAID; NIMIR, 2007).

Esses subtipos de receptores são expressos em diferentes tecidos. O RE α é expresso predominantemente no aparelho reprodutivo (ovários, mamas e útero), sistema nervoso central (SNC) e fígado, enquanto que o RE β é expresso em tecidos como ossos, endotélio, pulmões, SNC, próstata, ovários, e tecido urogenital (DIEZ-PEREZ, 2006).

Esses receptores são proteínas contendo 595 aminoácidos (RE α) ou 530 aminoácidos (RE β), com domínios para a ligação com o DNA e com o hormônio. Ambos ligam-se ao estrogênio com afinidade similar, mas esta afinidade varia com outras substâncias (GRUBER et al., 2002 apud FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003; BARROS; BUZAID; NIMIR, 2007).

1.2.2. NÃO-NUCLEARES

Estudos realizados identificaram a presença de sítios de ligação de estrogênio na membrana de alguns tipos celulares, sendo estes chamados de receptores de estrogênio não nucleares (não-genômicos). Sua exata localização, assim como os mecanismos pelos quais eles sinalizam ainda não estão totalmente elucidados. No entanto, muitos destes estudos sugerem que os receptores estejam localizados na membrana plasmática e citoplasma, onde interagem com moléculas sinalizadoras que levam a ativação de fatores de crescimento (OSBORNE; SCHIFF, 2005).

2. MECANISMO DE AÇÃO DO ESTROGÊNIO

O estrogênio pode interagir com dois tipos de receptores, os nucleares e os não-nucleares. Nos receptores nucleares o processo de transcrição gênica pode ocorrer através de duas vias distintas, a via clássica, que ocorre através do elemento de resposta ao estrogênio (ERE), ou a via não-clássica, que ocorre por meio dos fatores de transcrição *jun* e *fos* (PAECH et al., 1997; OSBORNE; SCHIFF, 2005).

2.1. EM RECEPTORES NUCLEARES

Conforme foi mencionado, os hormônios esteroidais circulantes penetram na célula e atravessam a membrana celular de células-alvo, e o complexo hormônio-receptor migra para o núcleo celular. A interação hormônio-receptor acarreta uma alteração conformacional do RE que leva à dissociação das proteínas de choque térmico (hsp 90), resultando na ativação do receptor (DIEZ-PEREZ, 2006; COSTA; BUZAID, 2007).

Na via clássica de transcrição gênica, uma vez que o RE foi ativado ele passa a ter uma afinidade maior pela molécula de DNA e há a formação de dímeros que interagem com seqüências específicas do DNA, seqüências essas chamadas de elemento de resposta ao estrogênio (ERE), localizados na região promotora dos genes alvo de estrogênio (DIEZ-PEREZ, 2006; OSBORNE; SCHIFF, 2005). Dessa forma, inicia-se o processo de transcrição, de síntese de RNA mensageiros (RNAm) específicos e de proteínas envolvidas na regulação da proliferação e diferenciação celular (BRENTANI; FELDMAN, 1995).

O processo de transcrição ocorre por meio da síntese de RNAm, a partir de uma das cadeias do gene de DNA que serve como molde. No entanto, tal evento necessita de controle, realizado através da interação entre os RE e proteínas correguladoras, que são co-ativadoras ou co-repressoras, que atuam como moléculas intermediárias entre os RE e o processo geral de transcrição, como demonstrado na figura 2. As proteínas correguladoras acoplam-se aos dímeros e modulam a transcrição dos genes (MACKENNA; LANZ; O'MALLEY, 1999; OSBORNE; SCHIFF, 2005).

As proteínas co-ativadoras (AIB 1, CBP/300, PCAF, SRA) ligam quando os RE encontram-se ativados, sendo transcritos os genes de TGF α , VEGF, PDGF, IGF-1 e IRS, que são fatores de crescimento polipeptídicos mitogênicos, responsáveis pelo crescimento celular induzido pelo estrogênio (BRENTANI; FELDMAN, 1995; OSBORNE; SCHIFF, 2005). Enquanto as proteínas co-repressoras, tais como NcoR (co-repressor de receptor nuclear) e SMRT (mediador silenciador de receptores de retinóides e hormônio tireoidiano), ligam-se no domínio de ligação ao DNA dos RE, na ausência do ligante, formando um complexo com o RE e impedindo que compostos ativadores se liguem ao receptor, interferindo, dessa forma, no processo de transcrição dos genes em questão (MACKENNA; LANZ; O'MALLEY, 1999).

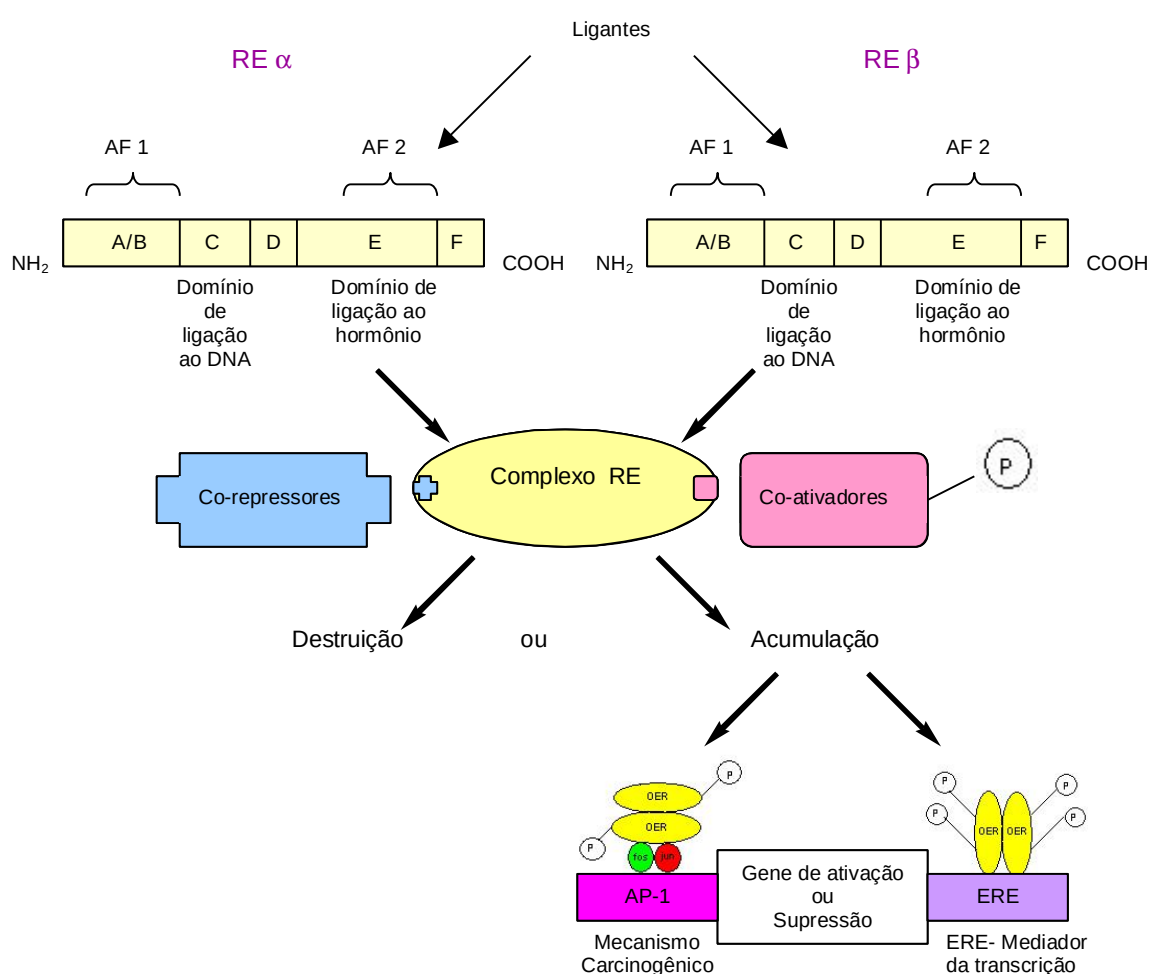


Figura 2: Mecanismo de ação dos receptores de estrogênio e seus subtipos.

Fonte: JORDAN, 2006.

No processo de transcrição gênica pela via não clássica, o estrogênio também pode interagir com sítios alternativos presentes na molécula de DNA (Figura 2), tais como AP-1, SP1 ou USF, sendo que neste caso, os dímeros formados pela ativação do RE alternativo não irão desempenhar seu papel principal para ativação da transcrição, ou seja, não irão se ligar aos ERE. Esses dímeros irão se acoplar a outros fatores de transcrição (c-jun e c-fos) que se ligam à molécula de DNA e a proteínas co-ativadoras (OSBORNE; SCHIFF, 2005).

Através desse mecanismo de ativação da transcrição podem ser estimulados vários genes que estão relacionados com a neoplasia mamária tais como IGF-1, ciclina D1 (controla positivamente o ciclo celular), c-myc e bcl-2 (protoncogenes), catepsina D (enzima) (OSBORNE; SCHIFF, 2005).

2.2. EM RECEPTORES NÃO-NUCLEARES

Os estrogênios também podem interagir com os receptores de estrogênio não-nucleares que se encontram na membrana plasmática e no citoplasma celular. Após a ligação deste hormônio aos RE não-nucleares ocorre a sinalização de enzimas (como a adenilil ciclase, que controla a concentração de AMPc no interior das células) e ativação de receptores celulares para fatores de crescimento e seus mediadores (OSBORNE; SCHIFF, 2005; RANG et al., 2004), tais como:

- a) Tirosina-quinase – denominação utilizada para um tipo de receptor de fatores de crescimento, que reflete suas propriedades enzimáticas intrínsecas;
- b) Proteína Ativada por Mitógeno quinase (MAP quinase) – É um fator de crescimento que age fosforilando um ou mais fatores de transcrição que iniciam a expressão gênica, levando a uma variedade de respostas celulares, inclusive a divisão celular;

- c) Fosfatidilinositol 3 quinase (IP3K) – mediador liberado no citoplasma que atua em receptores específicos de canais de cálcio, controlando a liberação intracelular deste;
- d) Jak – É uma unidade de tirosina-quinase citoplasmática (proteína) que fosforila receptores de citocinas.

Foi observado que uma variedade destas moléculas sinalizadoras de membrana, incluindo IGF (fatores de crescimento insulina-símile), bem como IP3K e Scr (oncogene) interagem com o RE ativado pelo estrogênio. Através dessa interação são emitidos sinais para ativação de duas vias que agem no crescimento e proliferação celular, a MAP quinase (via do fator de crescimento) e a Jak (via das citocinas). Além disso, as quinases agem fosforilando os RE e seus correguladores, que atuam no mecanismo de transdução (OSBORNE; SCHIFF, 2005; RANG et al., 2004).

A ativação dos RE não-nucleares pelo estrogênio também está ligada indiretamente à ativação do receptor de fator de crescimento epidermal (EGFR). Neste, o RE vinculado a caveolina, uma proteína transmembrana envolvida na transdução de sinais, age como uma proteína G acoplada ao receptor em resposta ao estrogênio (OSBORNE; SCHIFF, 2005; RANG et al., 2004). Em seguida ocorre ativação de c-Src, que por sua vez, ativa rapidamente uma matriz de metaloproteínas que agem para a liberação do fator de crescimento epidermal (EGF). O EGF liga-se ao seu receptor (EGFR) ativando-o de maneira parácrina ou autócrina, ativando também a cascata de quinases, incluindo MAP quinase e Jak (OSBORNE; SCHIFF, 2005).

3. RECEPTORES DE ESTROGÊNIO NO CÂNCER DE MAMA

Os RE encontram-se hiper-expressos em casos de hiperplasia mamária, e praticamente todas as hiperplasias atípicas apresentam uma proporção significativa de células RE positivas, ou seja, células que contêm receptor de estrogênio (FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003).

Os RE α e os RE β não possuem a mesma expressão tecidual, em estudos realizados com glândulas mamárias de ratos. Observou-se que 40% das células epiteliais possuem RE α , sendo que esta expressão diminui consideravelmente durante o período de gestação, chegando a expressar menos que 5% destes. No entanto, esse valor volta a aumentar durante a lactação, quando ocorre grande indução dos RE α , onde 70% das células passam a ser positivas. Já os RE β estão presentes em aproximadamente 60-70% das células epiteliais em todos os estágios de desenvolvimento mamário. A co-expressão dos dois tipos de receptores (RE α e RE β) ocorre durante a gestação e o período de lactação, sendo que neste último eles se encontram em 60% das células epiteliais (SAJI et al., 2000).

A função de RE β no câncer de mama não é clara, pois um pequeno número de casos foram estudados, e ainda assim, esses estudos são contraditórios acerca da relação de RE β com o prognóstico da doença (FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003). Segundo estudos realizados por Dotzlaw et al. (1996), a presença de RE β foi detectada em 70% das amostras de pacientes com câncer de mama; entretanto níveis elevados de RE β são encontrados em linhagens de câncer de mama tanto RE α positivas quanto negativas, assim como na linhagem de células mamárias humanas normais.

Por outro lado, estudos realizados com RE α e RE β em neoplasias mamárias demonstram que a presença de RE α , expressos no epitélio, está associado à diminuição de marcadores de proliferação como Ki67 e ciclina A; enquanto que a expressão de RE β está associada com níveis elevados destes mesmos marcadores (JENSEN et al., 2001).

O aumento de expressão de Ki67 ou de ciclina A tem sido verificado em carcinomas invasivos e em estágio inicial do câncer que apresentam RE β positivos e RE α negativos, ou seja, apenas os RE β são expressos no tecido; sendo então verificado que a expressão deste pode estar associada à proliferação celular no câncer de mama, determinada pela presença de tais marcadores (JENSEN et al., 2001).

4. CARCINOGENESE E OS EFEITOS DO ESTROGÊNIO NA MAMA

4.1. CARCINOGENESE MAMÁRIA

A carcinogênese mamária ocorre em três etapas através de um processo seqüencial onde se instala no organismo humano, sendo estes (PINOTTI; BARROS, 2004):

- a) Iniciação – Depende de uma lesão no DNA cromossômico, a qual pode ser adquirida ou geneticamente herdada, levando a alterações na regulação de proliferação e de apoptose celular; por esse motivo a iniciação é considerada como de origem genética;
- b) Promoção – Está ligada com a atuação de fatores estimulantes da multiplicação das células alteradas geneticamente pela iniciação; entre estes fatores, os que se sobressaem são os estrogênios;
- c) Progressão – Depende da vascularização e da capacidade das células invadirem a membrana basal e o estroma. Neste processo de invasão as células dependem da ação de enzimas como a catepsina D e collagenase tipo IV.

4.2. EFEITOS DO ESTROGÊNIO SOBRE LINHAGENS CELULARES DA MAMA

Os estrogênios causam a indução de uma série de proteínas e enzimas que se encontram envolvidas na síntese de ácidos nucléicos, tais como diidrofolato-redutase, timidilato-sintetase, protooncogene c-myc, timidina e uridinacinasas, entre outras. Além de estimularem a produção de fatores de crescimento, como dito anteriormente, exercem também um efeito estimulatório sobre o crescimento celular; tendo nas células do câncer de mama, receptores para vários destes fatores de crescimento (BRENTANI; FELDMAN, 1995).

Por meio da via parácrina os estrogênios também estimulam a duplicação celular, e causam uma depleção de TGF β (fator de transformação de

crescimento β), um fator inibe o crescimento de vários tipos de células epiteliais, dentre elas, as células epiteliais mamárias. Esta diminuição da expressão de TGF β nos tecidos, principalmente em casos de hiperplasia, pode ser um importante fator na evolução do carcinoma (BRENTANI; FELDMAN, 1995; PINOTTI; BARROS, 2004).

O estrogênio ainda induz um aumento nos níveis de TGF α em células RE positivas, ou seja, células que contém receptores de estrogênio, evento importante no processo de carcinogênese mamária, pois as células do câncer de mama, derivadas de tumores epiteliais, secretam o TGF α , um fator de crescimento semelhante ao EGF (fator de crescimento epidermal), que utiliza o receptor de EGF para desencadear suas funções (BRENTANI; FELDMAN, 1995).

O EGF também tem sido verificado em biópsias de tecido neoplásico mamário, tanto benigno quanto maligno, onde foi constatado que 83% dos tumores analisados continham esta substância. A quantidade de EGF pode refletir e designar os diferentes tipos destes tumores humanos, mas apenas alguns tumores podem ser classificados através dos receptores de EGF, que possivelmente podem ser ativados de maneira autócrina ou parácrina para controlar as várias funções dentro do câncer de mama (DOTZLAW et al., 1990).

Estudos realizados com linhagens celulares provenientes de câncer de mama demonstraram que IGF-1, um fator de crescimento cuja secreção é estimulada pelo estrogênio e inibida pelo uso de antiestrógenos, estimula a proliferação de algumas destas linhagens, sendo elas RE positivas ou RE negativas (BRENTANI; FELDMAN, 1995).

Outro fator de crescimento, estimulado pelo estrogênio e encontrado em várias linhagens de carcinoma mamário, foi o FGF (fator de crescimento fibroblástico), o qual representa uma família onde encontramos como membros os fatores hst ("human stomach tumor oncogene") e int-2 (um oncogene da mama murina), fatores estes ligados ao desenvolvimento de neoplasias (BRENTANI; FELDMAN, 1995).

5. MODULADORES SELETIVOS DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO (SERM)

Os Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogênio (SERM) são antiestrógenos, ou seja, substâncias que podem inibir a ação estrogênica desde a esteroidogênese até a fase de transcrição dos genes controlados pela formação do complexo estrogênio-receptor (FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003).

Estes são compostos não hormonais que competem com o estrogênio pelo receptor de estrogênio, ligando-se a estes com alta afinidade, o que desencadeia alterações conformacionais que resultam em efeito agonista, agonista parcial ou antagonista, de acordo com a localização do RE no tecido. Os SERM são agonistas do estrogênio principalmente nos ossos; no tecido mamário atuam principalmente como antagonistas (PARK; JORDAN, 2002). Os diferentes efeitos desencadeados pela ação dos SERM nos tecidos podem estar ligados à presença dos diferentes receptores de estrogênio ($RE\alpha$ e $RE\beta$) expressos nestes órgãos (FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003).

No grupo dos SERM se enquadram mais de setenta moléculas que são divididas em cinco grupos químicos (Tabela 1), sendo estes trifeniletlenos, benzotiofenos, tetrahidronaftilenos, indols e benzopiranos (DIEZ-PEREZ, 2006). Destes, os fármacos mais freqüentemente utilizados são tamoxifeno, clomifeno e toremifeno, para tratamento e prevenção de carcinoma mamário, e o raloxifeno, empregado principalmente para prevenção de osteoporose (LEVENSON; JORDAN, 1999).

Tabela 1: Os principais SERM divididos em cinco grupos químicos.

Fonte: BRYANT, 2002.

Trifeniletlenos	Benzotiofenos	Tetrahidro-naftilenos	Indols	Benzopiranos
Tamoxifeno	Raloxifeno	Lasoxifeno	Bazodoxifeno	EM-800
Droloxifeno	Arzoxifeno	Nafoxidine		Levormeloxifeno
Idoxifeno				
Clomifeno				
Toremifeno				

O primeiro antiestrógeno não esteroidal descoberto foi o MER 25 (Figura 3), um antiestrógeno puro que apresentava atividade contraceptiva pós-coito. Com o desenvolvimento deste composto, os pesquisadores verificaram que a propriedade antiestrogênica da molécula era conferida à cadeia lateral alquilaminoetóxi. Esta descoberta foi de suma importância para o desenvolvimento do tamoxifeno, um composto derivado dos trifeniletilenos, assim como de outros fármacos com atividade semelhante como o raloxifeno, composto derivado do dietilestilbestrol (FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003; JORDAN, 2006).

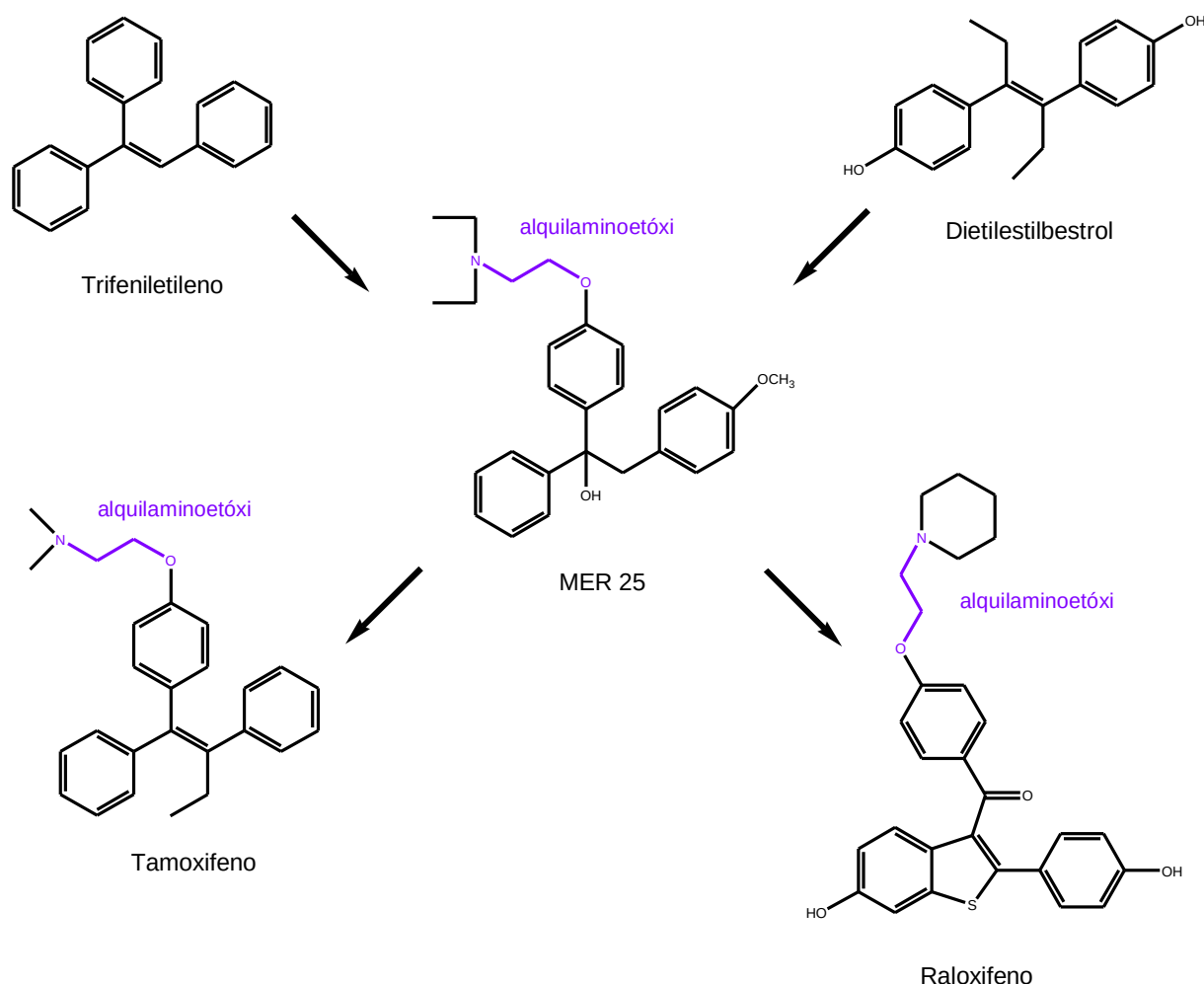


Figura 3: Estrutura química dos estrogênios, trifeniletileno e dietilestilbestrol, no centro a estrutura do composto MER 25, um antiestrógeno puro, e a estrutura dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM), tamoxifeno e raloxifeno.

Fonte: FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003.

6. TAMOXIFENO

O tamoxifeno (Figura 4) pertence à classe trifeniletilênica dos compostos derivados do núcleo estilbeno. O isômero Z da molécula do tamoxifeno adquire uma conformação que atividade antiestrogênica, sendo este, então, comercializado como isômero puro. Quando esta molécula adquire conformação do isômero E verifica-se atividade estrogênica em ensaios de inibição de proliferação de células do carcinoma mamário humano ou um aumento da liberação de prolactina de culturas de células hipofisárias (WILLIAMS; STANCEL, 1996).

Entretanto, a atividade farmacológica dos compostos *trans* depende de espécies de testes e dos objetivos particulares medidos. Os compostos originais não sofrem isomerização, mas os metabólitos 4-hidroxi altamente ativos formados *in vivo* isomerizam-se rapidamente; isto complica a comparação dos efeitos *in vivo* das drogas com as suas ações *in vitro* (WILLIAMS; STANCEL, 1996, p. 1055).

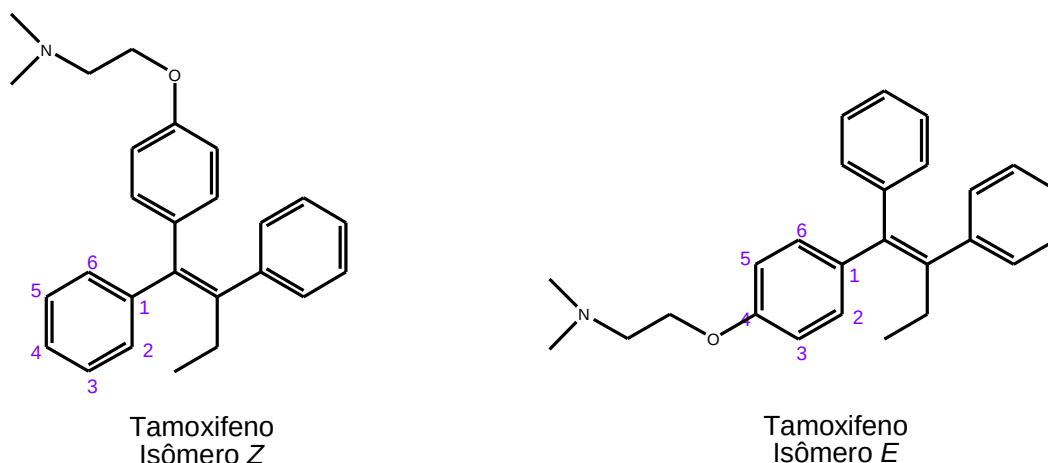


Figura 4: Estrutura química do tamoxifeno nas conformações *trans* e *cis*.

Fonte: WILLIAMS; STANCEL, 1996.

No entanto, a atividade farmacológica desencadeada por eles depende do tipo de receptor onde esta ocorrendo à interação, do tecido onde este receptor está sendo expresso e do objetivo celular final medido. Logo, este composto pode comportar-se como um agonista, agonista parcial ou, ainda, como um antagonista, dependendo da finalidade de seu uso. Por exemplo, o tamoxifeno inibe a proliferação das células de câncer de mama humano, pois age como antagonista do estrogênio; entretanto, ele pode agir como um agonista parcial, estimulando a proliferação das células endometriais aumentando as chances do desenvolvimento de uma neoplasia endometrial; ou como um agonista nos ossos para intensificar a densidade óssea (WILLIAMS; STANCEL, 1996; BRENTANI; FELDMAN, 1995).

O uso mais comum do tamoxifeno é no tratamento do câncer de mama, devido a sua ação antagonista nas células mamárias. Este fármaco é utilizado tanto em mulheres pós-menopáusicas quanto pré-menopáusicas, que apresentem tumor RE positivo. Isso porque foi verificado que a maioria das mulheres que apresentam RE negativo não respondem ao tratamento com tamoxifeno (CHABNER et al., 1996; FISHER et al., 1998).

Em mulheres pré-menopáusicas sadias, o tamoxifeno reduz as concentrações plasmáticas de prolactina, talvez por inibir a liberação de prolactina pela hipófise induzida por estradiol. Em mulheres anovulatórias, aumenta também as concentrações plasmáticas de LH (Hormônio Luteinizante) e FSH (Hormônio Folículo-Estimulante) melhorando a ovulação e a função do corpo lúteo. Por isso, este fármaco pode ser utilizado para estimulação ovulatória no tratamento de infertilidade (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002c; LIMA; GEBRIM, 1995).

6.1. MECANISMO DE AÇÃO

As células que estão passando por processos de proliferação possuem um ciclo regular de fases diferentes, fases estas que são alvos de agentes citotóxicos utilizados para o tratamento de vários tipos de carcinoma, inclusive o tamoxifeno. Estas fases encontram-se descritas abaixo (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002b):

- a) Fase G_1 – Esta refere-se a fase de repouso que ocorre logo após o final da mitose celular. Durante esta fase não ocorre síntese de DNA, entretanto, as sínteses de RNA e de proteínas continuam ocorrendo normalmente. Algumas células, após a mitose, podem ainda passar para um diferente tipo de fase de repouso, a fase G_0 , onde se encontram fora do ciclo, porém com capacidade proliferativa;
- b) Fase S – Fase esta que ocorre logo após a fase G_1 , e refere-se a síntese de DNA, sendo seguida de um aumento da taxa de síntese de RNA. Este processo resulta em duplicação do DNA da célula e produção de cromátides irmãs;
- c) Fase G_2 – Ocorre logo após a fase S, sendo esta uma fase de repouso, com interrupção da síntese de DNA e atividade normal da síntese de RNA e de proteínas;
- d) Fase M – Fase onde ocorre a mitose, sendo observada uma redução na síntese de RNA e de proteínas, tendo o condensamento do cromossomo, a separação das cromátides irmãs, e por fim a divisão celular. Depois estas células entram novamente em fase de repouso.

O tamoxifeno causa a inibição da síntese de DNA, indução de apoptose pelas células mamárias e leva a um bloqueio das células na fase G_1/G_0 do ciclo celular desencadeando então um efeito citostático na célula e não citocida. Por este motivo que os tumores tendem a reaparecer após a suspensão do uso do tamoxifeno (BRENTANI; FELDMAN, 1995; COSTA; BUZAID, 2007).

Outro mecanismo pelo qual o tamoxifeno regula a transcrição de genes é pelo percurso clássico, através de um elemento de resposta ao estrogênio (ERE). Com interação do complexo fármaco-receptor, o RE torna-se ativado o que causa a formação de dímeros que se ligam ao ERE que desencadeiam alterações conformacionais no domínio aminoterminal do RE, o qual interage com fatores de ativação transcricional, que levam a ativação da transcrição. No entanto este complexo não consegue ativar completamente o processo de transcrição interferindo desta forma no ciclo celular (BRENTANI; FELDMAN, 1995; PARK; JORDAN, 2002).

Também verificou-se que o tamoxifeno liga-se a outros receptores não-nucleares que estão presentes na membrana plasmática e citoplasma de células mamárias, assim como age regulando os genes da transcrição através de sítios alternativos de ativação presentes na molécula de DNA, sendo este o AP-1 (OSBORNE; SCHIFF, 2005).

6.2. INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

Os Antagonistas dos RE assim como os SERM, quando comparados com os agonistas estradiol e dietilestilbestrol, têm demonstrado promover diferentes alterações conformacionais dentro do domínio de ligação ao hormônio do receptor. Os SERM, como o raloxifeno e o 4-hidroxitamoxifeno (metabólito ativo do tamoxifeno), exibem efeitos tanto agonistas quanto antagonistas, ocupando sítios idênticos, como os agonistas, dentro do núcleo do domínio de ligação ao hormônio (WANG et al., 2006).

Tanto as moléculas agonistas (estradiol e o dietilestilbestrol), quanto os SERM (4-hidroxitamoxifeno e raloxifeno), são ligantes com alta afinidade por com aminoácidos específicos que se encontram no domínio de ligação ao hormônio do RE α que possuem exatas localizações de interação com tais compostos, como demonstrado na figura 5 (LEVENSON; JORDAN, 1999).

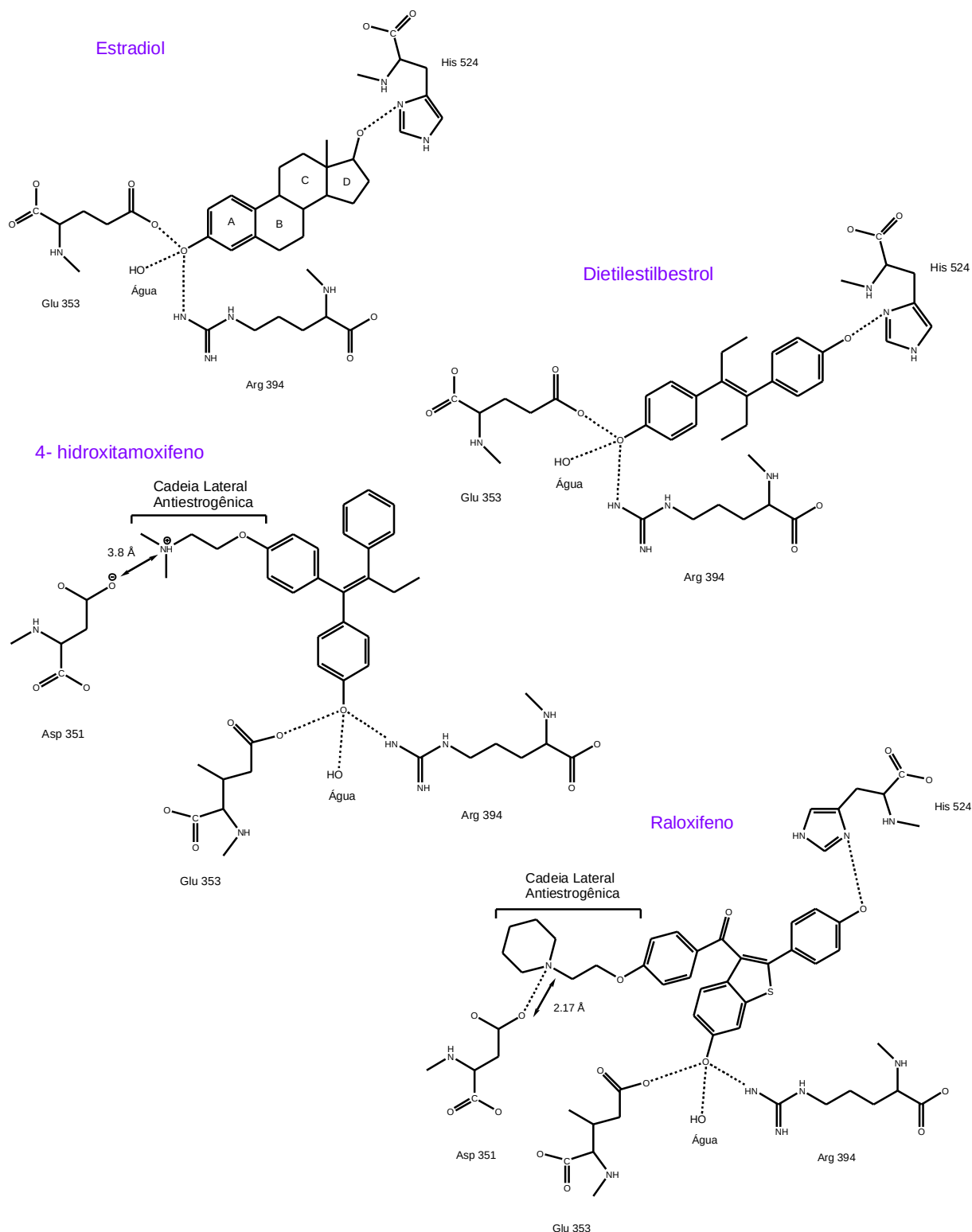


Figura 5: Interação de estrogênios e antiestrogênios com aminoácidos específicos do domínio de ligação ao hormônio do RE α .

Fonte: LEVENSON; JORDAN, 1999.

A atividade antiestrogênica do tamoxifeno, assim como dos SERM em geral, pode ser atribuída, em parte, à inibição de alterações conformacionais do RE α importantes para a ligação de moléculas ativadoras (Figura 6). Estudos de cristalografia mostram que existem diferenças da conformação do receptor de estrogênio adotadas após a interação com um ligante. Estas diferenças ocorrem mais especificamente no domínio de ligação ao hormônio (AF-2) (FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003).



Figura 6: (a) estrutura cristalográfica do RE α ligado a molécula de estradiol, neste pode-se verificar que ocorre a rotação da hélice 12 englobando o hormônio. (b) estrutura cristalográfica do RE α ligado à molécula de raloxifeno, onde a cadeia lateral deste interage com a asparagina 351 e impede o reposicionamento da hélice 12 o que interfere no reconhecimento de moléculas co-ativadoras. Foi utilizado como modelo a ligação do raloxifeno ao RE α mas é importante salientar que o tamoxifeno interage da mesma forma com este receptor, pois também possui uma cadeia lateral alquilaminoetóxi que interage com a asparagina 351.

Fonte: LEVENSON; JORDAN, 1999.

Na presença do estrogênio, ou de uma molécula agonista, ocorre um reposicionamento da hélice 12 (um elemento essencial para a ativação do sítio AF-2), que engloba o ligante em bolso hidrofóbico do domínio de ligação ao hormônio, permitindo, dessa forma, que proteínas co-ativadoras, essenciais para a ativação da região AF-2, sejam recrutadas. O mesmo não ocorre quando há interação do tamoxifeno, ou do raloxifeno, com o RE; neste, a cadeia lateral alquilaminoetóxi interage com um resíduo de asparagina (aminoácido 351), impedindo a rotação da hélice 12 do RE α (Figura 6), que, por esse motivo, não fecha o local hidrofóbico do RE, fazendo com que não haja exposição de aminoácidos importantes para a ligação de moléculas co-ativadoras, o que leva ao bloqueio da transcrição gênica (FOLGUEIRA; BRENTANI, 2003; LEVENSON; JORDAN, 1999).

7. FARMACOCINÉTICA

O tamoxifeno é facilmente absorvido após a administração oral, atingindo os níveis plasmáticos máximos 4 a 7 horas após a ingestão. Este fármaco mostra duas fases de eliminação tendo a primeira fase uma meia-vida de 7 a 14 horas, e a segunda de 4 a 11 dias. O equilíbrio dinâmico durante a terapia com doses de manutenção pode levar várias semanas ou até mesmo meses para se estabelecer, devido à meia vida prolongada deste fármaco (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002c; WILLIAMS; STANCEL, 1996).

Após a circulação entero-hepática, os metabólitos do tamoxifeno, já conjugados com o ácido glicurônico, são excretados no intestino pelo ducto biliar e, logo em seguida, ocorre a reabsorção e recirculação entero-hepática dos metabólitos hidrolisados e conjugados do tamoxifeno. Os metabólitos que não são reabsorvidos acabam sendo excretados nas fezes, como conjugados do metabólito desaminado, sendo mínima a excreção pela urina (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002c; CHABNER et al., 1996; JORDAN, 2002).

O tamoxifeno é metabolizado por tipos específicos de isoenzimas do citocromo P-450. Neste processo a droga sofre N-desmetilação e hidroxilação, sendo então metabolizada respectivamente para N-desmetiltamoxifeno e 4-hidroxitamoxifeno, onde este segundo composto possui uma atividade antiestrogênica muito mais potente do que o fármaco original (Figura 7). Ambos metabólitos ainda podem sofrer uma conversão em 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002a; GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002c; CHABNER et al., 1996).

As isoenzimas responsáveis pela metabolização do tamoxifeno são CYP2D6, CYP3A4 e a CYP2C9. O tamoxifeno é hidrolisado pela CYP2D6, sendo que a CYP3A4 e a CYP2C9 também participam do processo de hidroxilando o tamoxifeno para 4-hidroxitamoxifeno que possui meia-vida curta por causa do metabolismo de fase II. A CYP3A4 age na formação do N-desmetiltamoxifeno, metabólito principal que apresenta uma meia-vida longa (JORDAN, 2002).

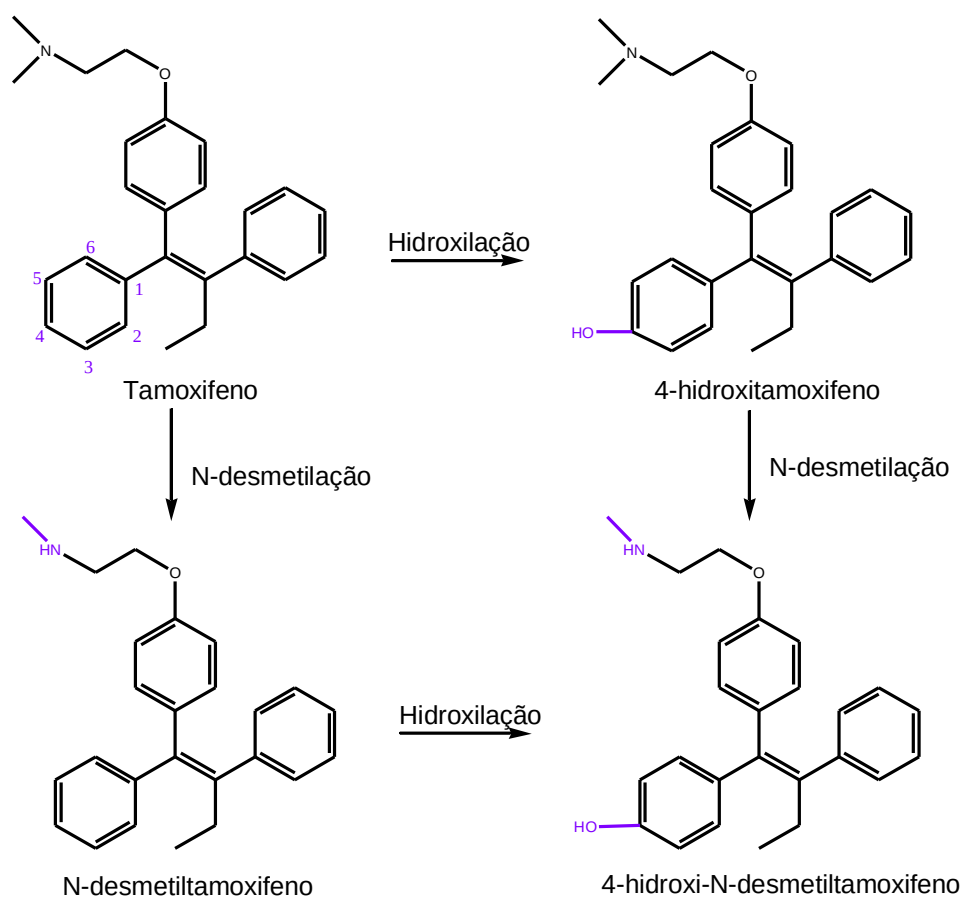


Figura 7: Produtos do metabolismo do tamoxifeno.

Fonte: BRENTANI; FELDMAN, 1995.

8. POSOLOGIA

Para o tratamento do câncer de mama sugere-se o uso de 10mg duas vezes ao dia administrado por via oral. A dose deve ser aumentada para 20mg duas vezes ao dia após um mês de tratamento, caso não haja resposta. Entretanto, esta deve ser indicada pelo oncologista que irá estipulá-la de acordo com o tipo de carcinoma e o tratamento requerido (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002c).

No mercado brasileiro encontramos vários tipos de fármacos que têm o tamoxifeno como princípio ativo, que são produzidos por diferentes indústrias farmacêuticas, com diferentes dosagens e quantidade de comprimidos vendidos. Na tabela 2 estão listados alguns destes medicamentos vendidos no Brasil:

Tabela 2: Fármacos que possuem o tamoxifeno como princípio ativo comercializados no Brasil.

Fonte: KOROLKOVAS; ALBUQUERQUE; CUNHA, 2002; VADE-MÉCUM 2004a

Nome	Indústria	Comprimidos	Dosagem (mg)
Nolvadex®	AstraZeneca	30 e 250	10
Nolvadex – D®	AstraZeneca	30	20
Tamoxifen®	Aventis	30 e 250	10 e 20
Tamoxifen®	Wyeth	60	10
Tamoplex®	Asta Oncológica	30	10 e 20
Bioxifeno®	Biosintética	30	10 e 20
Tamoxifeno (genérico)®	Hexal	30 e 250	10 e 20
Tamoxifeno®	Neovita	30 e 250	10 e 20
Tamoxin®	Eurofarma	30	10 e 20
Tecnotax®	Zodiac	30	10 e 20
Tamoxifen®	Rhodia Farma	30 e 250	10 e 20
Festone®	Novartis	30	10 e 20
Kessar®	Pfizer	30	10 e 20
Taxofen®	Blausiegel	30 e 250	10
Taxofen®	Blausiegel	30	20

9. EFEITOS ADVERSOS

9.1. DE MAIOR FREQUÊNCIA

Os principais efeitos adversos e mais comuns são os que estão relacionados às ações antiestrogênicas do fármaco tais como: náuseas, vômitos e ondas de calor (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002c).

9.2. ESPORÁDICOS:

Alguns sintomas podem ser diagnosticados com menor frequência tais como: irregularidades menstruais, sangramento vaginal e corrimento, prurido vulvar e dermatites. O tamoxifeno também pode provocar a retenção de líquidos, aumentar a dor de tumores, e em mulheres com metástase óssea pode ocasionalmente causar hipercalemia (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002c; CHABNER et al., 1996).

9.3. CÂNCER ENDOMETRIAL:

Há maior preocupação da administração do tamoxifeno se dá devido ao seu potencial em causar câncer endometrial, isso porque há fortes indícios de que no útero esta droga apresenta atividade agonista parcial do estrogênio, estimulando a proliferação das células endometriais (WILLIAMS; STANCEL, 1996). Segundo o estudo NSABP-1, verificou-se que 0,7% das mulheres tratadas com tamoxifeno desenvolveram câncer de endométrio ao longo dos cinco anos de tratamento. No entanto, não foram constatados nenhuma morte decorrente de tal patologia (FISHER et al., 1998).

9.4. EVENTOS VASCULARES:

Outro efeito adverso preocupante é o aumento do risco de tromboembolismo venoso. Os eventos vasculares indesejáveis atribuídos ao tratamento com tamoxifeno foram avaliados pelo estudo NSABP-1, onde pode-se verificar que ao longo de cinco anos, 0,2 a 0,3% das mulheres sofreram um acidente vascular cerebral, aproximadamente, 0,2% tiveram embolia pulmonar e, entre 0,2 e 0,3% de mulheres exibiram trombose venosa profunda (FISHER et al., 1998; GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002c).

9.5. TOXICIDADE OCULAR:

Em algumas mulheres (a minoria), tratadas com altas doses de tamoxifeno por um longo período, constatou-se o desenvolvimento de reações tóxicas oculares, tais como retinopatias e ceratopatias, sendo que as complicações na retina começaram a ser verificadas um ano após o início do tratamento. No entanto, a frequência com que ocorrem estas alterações ainda permanece incerta (PAVLIDIS et al., 1992).

9.6. DENSIDADE MINERAL ÓSSEA:

O tamoxifeno apresenta alguns efeitos colaterais benéficos, como no caso do aumento da densidade óssea. Estudos verificaram uma grande redução na ocorrência de fraturas ósseas em mulheres pós-menopáusicas tratadas com este fármaco. Isso porque, esta droga age em células ósseas exercendo a mesma atividade do estrogênio para controle da densidade mineral óssea, sendo então agonista do estrogênio (WILLIAMS; STANCEL, 1996; SHIAU et al., 1998; SMITH; GOOD, 2003).

10. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tamoxifeno pode interagir com outros medicamentos promovendo efeitos não desejados e muitas vezes não esperados. Estes medicamentos e as interações que ocorrem ao serem administrados concomitantes ao tamoxifeno são descritos abaixo (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002a; RANG et al., 2004b; VADE-MÉCUM 2004b):

- a) Varfarina – O tamoxifeno potencializa o efeito da varfarina podendo ocasionar hemorragia.
- b) Bromocriptina – Este fármaco causa elevação dos níveis plasmáticos do tamoxifeno, o que promove uma potencialização do efeito do tamoxifeno potencializando também seus efeitos colaterais deste.
- c) Estrogênios – Promovem uma redução da eficácia terapêutica do tamoxifeno porque estes fármacos competem pelo mesmo sítio de ligação, o receptor de estrogênio.
- d) Fármacos metabolizados pelas isoformas CYP2D6, CYP3A4 e CYP2C9 do citocromo P450 – O tamoxifeno pode causar um aumento dos níveis plasmáticos destes fármacos causando uma potencialização do efeito destes que podem vir a ser tóxicos. Este evento se deve ao fato do tamoxifeno ser um inibidor do metabolismo destes fármacos através da inibição das reações de oxidase de função mista do citocromo P450. Na tabela 3 são descritos alguns fármacos que são metabolizados pelas isoformas CYP2D6, CYP3A4 e CYP2C9 e que são inibidos pelo uso do tamoxifeno.

Tabela 3: Alguns fármacos que são metabolizados pelas isoformas CYP2D6, CYP3A4 e CYP2C9 do citocromo P450 e que têm seu metabolismo inibido pelo tamoxifeno.

Fonte: GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002a.

CYP2D6	CYP3A4	CYP2C9
Amitriptilina	Lidocaína	Tolbutamida
Clomipramina	Propafenona	Naproxeno
Imipramina	Quinidina	Ibuprofeno
Fluoxetina	Alprazolam	Diclofenaco
Sertralina	Bromazepam	Fenitoína
Paroxetina	Midazolam	Fenilbutazona
Propranolol	Nifedipina	Cloranfenicol
Metoprolol	Verapamil	Clorfeniramina
Alprenolol	Diltiazem	Varfarina
Clorpropamida	Hidrocortisona	
Fenformina	Carbamazepina	
Codeína	Eritromicina	
Dextrometorfano	Cimetidina	
Haloperidol	Ciclosporina	
Tioridazina	Teofinila	
Diltiazem	Lovastatina	
Perexileno	Diazepam	
Quinidina	Dextrometorfano	
Encainida		
Propafenona		

DISCUSSÃO

Nos últimos cinco anos, a hormonioterapia para o tratamento de neoplasias mamárias tem sido fundamentada basicamente no emprego do tamoxifeno, sendo o uso deste muito difundido em todo o mundo, pois trata-se de um fármaco eficiente na terapia de determinados carcinomas mamários, assim como os carcinomas RE positivos; sendo também uma droga relativamente econômica que encontra-se disponível no sistema público de saúde (SANTOS, 2007; MARQUES; DZIK; BARROS, 2007).

O grande problema da administração do tamoxifeno são seus efeitos colaterais, os quais não são desprezíveis. No entanto são bem conhecidos, assim como os eventos que podem causar sua contra-indicação para o tratamento de algumas pacientes em específico. Por estes motivos, o tamoxifeno deixou de ser a primeira opção para o tratamento destes tipos de neoplasias. Contudo ainda é uma boa alternativa para o tratamento adjuvante hormonal na pós-menopausa (MARQUES; DZIK; BARROS, 2007).

Pelo fato do tamoxifeno proporcionar alguns efeitos colaterais relativamente graves, novos compostos foram pesquisados com a intenção de melhorar a qualidade de vida das pacientes portadoras de tumores em células mamárias. Estes compostos agem de forma indireta nos RE, e dentre eles destacam-se os inibidores da aromatase (IA), tais como anastrozol, o examestano e o letrozol (IA de terceira geração); e os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM), como o raloxifeno e o fulvestranto (SANTOS, 2007).

Os inibidores da aromatase agem inibindo a estrógeno sintetase, também chamada de aromatase, a qual é um complexo enzimático da família do citocromo P-450, presente em tecidos como músculo esquelético, fígado, gordura, e até mesmo o próprio tumor mamário. Com a inibição da aromatase há a inibição da síntese de estrogênios a partir de andrógenos, levando a uma redução dos níveis séricos de estrogênio em mulheres pós-menopáusicas sendo então efetivo no tratamento de neoplasias mamárias. No entanto, estudos

mostraram que os inibidores da aromatase de segunda geração podem apresentar maior toxicidade, ou menor efeito quando comparado ao tamoxifeno. Contudo, o mesmo não pode ser dito dos inibidores da aromatase de terceira geração, pois apresentam menos efeitos colaterais quando comparados com o tamoxifeno (JORDAN, 2006; SAAD et al., 2002).

Atualmente os inibidores da aromatase de terceira geração têm sido considerados como tratamento padrão de primeira linha para as pacientes na pós-menopausa com neoplasia mamária metastática. Porém, em 2002, o FDA aprovou o fulvestranto (Figura 8) para o tratamento do mesmo tipo de carcinoma também em mulheres pós-menopáusicas (DZIK; MARQUES, 2007).

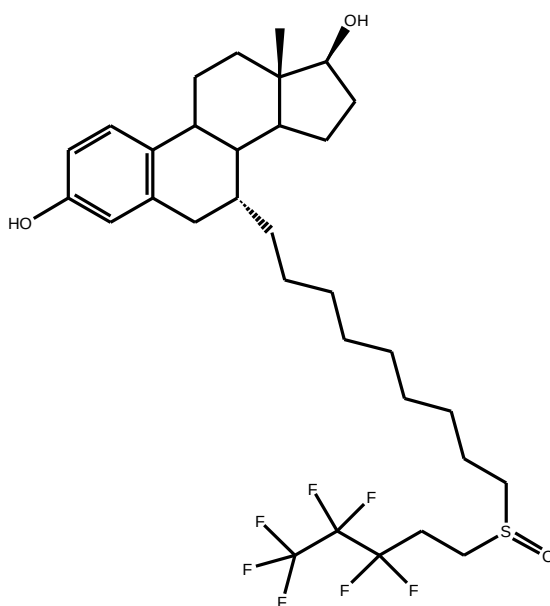


Figura 8: Estrutura química do fulvestranto.

Fonte: CHOUINARD et al., 2006.

O fulvestranto é um antagonista esteroidal antiestrogênico, desenvolvido com o intuito de não desencadear qualquer ação agonista esteroidal, tendo então efeitos contrários ao tamoxifeno que desencadeia atividade agonista, agonista parcial ou antagonista de acordo com o sítio onde interage. O fulvestranto promove uma down-regulation do receptor de estrógeno da célula

tumoral e em qualquer outra célula do tecido humano que contenha RE, promovendo, desta forma, a ação anti-tumoral em pacientes com carcinoma mamário metastático hormônio-dependente. Por esta razão pode-se dizer que o fulvestranto compete com outros, como o tamoxifeno, para ser empregado como tratamento de segunda linha, ou seja, fármaco de segunda escolha utilizado no tratamento do carcinoma mamário avançado hormônio-sensível na pós-menopausa (HOWELL et al., 2000; DZIK; MARQUES, 2007).

Outro fator importante que impede o uso do tamoxifeno em alguns casos, é a resistência adquirida ao tratamento com tal droga por alguns tumores. Abaixo encontram-se descritos alguns mecanismos propostos que poderiam ser responsáveis por tal resistência após o uso prolongado da droga (MARQUES; DZIK; BARROS, 2007; OSBORNE; SCHIFF, 2005):

- a) A ativação de receptores de estrogênio não-nucleares pelo tamoxifeno em tumores mamários que apresentam hiper-expressão de HER-2 (receptor da família dos fatores de crescimento epidermal);
- b) Sob condições específicas, como a alta atividade de HER-2, o tamoxifeno se liga ao RE ativando e, este por sua vez pode-se ligar a proteínas co-ativadoras, tais como AIB1, ao invés de proteínas co-repressoras, resultando no aumento da atividade agonista estrogênica do tamoxifeno, resultando em uma resistência contra sua ação antiestrogênica;
- c) A droga se liga de forma anômala a uma molécula de zinco presente no domínio de ligação ao DNA da proteína receptora do estrogênio;
- d) Ou indução ao esgotamento dos receptores hormonais na célula tumoral.

CONCLUSÃO

Ao longo dos anos, as pesquisas evoluíram consideravelmente para a descoberta das várias possibilidades de desenvolvimento de neoplasias mamárias, assim como para o desenvolvimento e a produção de novas drogas que combatessem tal patologia, sendo então factível a quimioprevenção do câncer de mama que deve ser realizado de forma criteriosa e utilizando medicações comprovadamente eficazes.

O tamoxifeno, um representante da classe dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio, descoberto durante pesquisas para o desenvolvimento de pílulas pós-coito, teve sua eficácia comprovada em estudos como NSABP-1, NSABP-B24 e pelo Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, podendo ser utilizado para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma lobular *in situ*, hiperplasia ductal ou lobular com atipias, câncer de mama contralateral e para alguns casos de carcinoma invasivo.

Este fármaco foi o pioneiro no tratamento de carcinomas mamários hormônio-dependentes e sua descoberta abriu as portas para as pesquisas e desenvolvimentos de novos fármacos, além de contribuir para a melhora de inúmeros outros já existentes no mercado.

No entanto, é imperioso falar que, apesar da sua eficácia comprovada, o tamoxifeno apresenta efeitos colaterais que podem causar sérios danos à qualidade de vida da paciente. Pensando nisso que novas drogas, mais seletivas, estão sendo lançadas no mercado, tais como raloxifeno, um composto da classe dos SERM, porém mais seletivo que o tamoxifeno, que apresenta menores taxas de fenômenos tromboembólicos e câncer de endométrio. Mas este fármaco ainda apresenta uma desvantagem quando comparado ao tamoxifeno, pois o raloxifeno não oferece proteção contra carcinoma ductal *in situ*.

Os inibidores da aromatase, assim como o fulvestranto, buscam seu espaço frente à terapia de prevenção de tratamento de carcinomas mamários, visto que estes apresentam algumas vantagens em relação ao tamoxifeno e ao

raloxifeno principalmente quanto aos efeitos colaterais, onde os inibidores da aromatase de terceira geração e o fulvestranto apresentam efeitos mais brandos e de menor ocorrência. Entretanto, o grande empecilho encontrado para a substituição do tamoxifeno pelos fármacos de última geração no tratamento de câncer de mama é o custo, tanto para o governo quanto para a população em geral.

Estes fármacos por serem mais seletivos acabam tendo um custo maior e a população não tem condições de arcar com um tratamento tão oneroso, salvo algumas exceções. Porém o tamoxifeno encontra-se disponível no sistema de saúde público, visto que este é economicamente viável para o governo, além de possuir uma grande eficácia terapêutica e seus efeitos colaterais são bem conhecidos, podendo ser prevenidos e controlados pra evitar ao máximo que estes efeitos interfiram na qualidade de vida da paciente.

REFERÊNCIAS

BARROS, A. C. S. D.; BUZAID, A. C.; NIMIR, C. C. B. A. Fatores prognósticos e preditivos de resposta. In: BUZAID, A. C.; BARROS, A. C. S. D. (Ed.). Câncer de Mama: tratamento multidisciplinar. São Paulo: Dendrix, 2007. cap. 4.

BRENTANI, M. M.; FELDMAN, J. Receptores esteróidicos em neoplasias hormônio-dependentes. In: ABRÃO, F. S. (Ed.). Tratado de oncologia genital e mamária. São Paulo: Roca, 1995. cap. 9.

BRYANT, H. U. Selective estrogen receptor modulators. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, Holanda, v. 3, p. 231-241, 2002.

CARVALHO, F. M. Histopatologia. In: BUZAID, A. C.; BARROS, A. C. S. D. (Ed.). Câncer de Mama: Tratamento multidisciplinar. São Paulo: Dendrix, 2007. cap. 1.

CHABNER, B. A. et al. Agentes Antineoplásicos. In: HARDMAN, J. G. et al. (Ed.). Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. cap. 51.

CHOUINARD, S. et al. Inactivation of the pure antiestrogen fulvestrant and other synthetic estrogen molecules by UDP-glucuronosyltransferase 1A enzymes expressed in breast tissue. Molecular Pharmacology, USA, v. 69, p. 908-920, 2006.

COSTA, F. P.; BUZAID, A. C. Hormonioterapia na doença metastática na pré-menopausa. In: BUZAID, A. C.; BARROS, A. C. S. D. (Ed.). Câncer de Mama: tratamento multidisciplinar. São Paulo: Dendrix, 2007. cap. 25.

DIEZ-PEREZ, A. Selective estrogen receptor modulators (SERMS). Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, [S. l.], v. 50, n. 4, p. 720-734, ago. 2006.

DOTZLAW, H. et al. Expression of estrogen receptor β in human breast tumors. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, USA, v. 82, n. 7, p. 2371-2374, 1996.

DOTZLAW, H. et al. Epidermal growth factor gene expression in human breast cancer biopsy samples: relationship to estrogen and progesterone receptor gene expression. Cancer Research, Canada, v. 50, p. 4204-4208, 15 july. 1990.

DZIK, C.; MARQUES, R. J. Hormonioterapia na doença metastática na pós-menopausa. In: BUZAID, A. C.; BARROS, A. C. S. D. (Ed.). Câncer de Mama: tratamento multidisciplinar. São Paulo: Dendrix, 2007. cap. 26.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. The Lancet, [S. l.], v. 351, p. 1451-1466, 16 may. 1998.

FISHER, B. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. Journal of the National Cancer Institute, [S. l.], v. 90, n. 18, p. 1371-1388, 16 sept. 1998.

FISHER, B. et al. Tamoxifen in treatment of intraductal of breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. The Lancet, [S. l.], v. 353, p. 1993-2000, 12 june. 1999.

FOLGUEIRA, M. A. A. K.; BRENTANI, M. M. Receptores de estrógeno e progesterona em câncer de mama. In: BRENTANI, M. M.; COELHO, F. R. G.; KOWALSKI, L. P. (Aut.). Bases da Oncologia. São Paulo: Tecmedd, 2003. cap. 9.

GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K. Interações medicamentosas. In: _____. (Aut.). Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 10.

GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K. Os princípios da quimioterapia do câncer. In: _____. (Aut.). Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 36.

GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K. Farmacopéia: tamoxifeno. In: _____. (Aut.). Tratado de Farmacologia Clínica e Farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 545-546.

GRILLI, S. Tamoxifen (TAM): the dispute goes on. Annali dell' Istituto Superiore di Sanità, Italy, v. 42, n. 2, p. 170-173, 2006.

JENSEN, E. V. et al. Estrogen receptors and proliferation markers in primary and recurrent breast cancer. Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America, USA, v. 98, n. 26, p. 15197-15202, 18 dec. 2001.

JORDAN, V. C. Tamoxifen (ICI46,474) as targeted therapy to treat and prevent breast cancer. *British Journal of Pharmacology*, Philadelphia, v. 147, p. 269 - 276, 2006.

JORDAN, V. C. Selective Estrogen Receptor Modulators. In: WILLIAMS, D. A.; LEMKE, T. L. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. cap. 43.

KOROLKOVAS, A.; ALBUQUERQUE, F. F. de; CUNHA, B. C. de A. Agentes antineoplásicos. In: _____. *Dicionário terapêutico Guanabara*: edição 2002/2003. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap. 12. p. 12.26 - 12.27.

LEVENSON, A. S.; JORDAN, V. C. Selective oestrogen receptor modulation: molecular pharmacology for the millennium. *European Journal of Cancer*, Great Britain, v. 35, n. 14, p. 1974-1985, 1999.

LIMA, G. R. de; GEBRIM, L. H. Hormonioterapia. In: ABRÃO, F. S. (Ed.). *Tratado de oncologia genital e mamária*. São Paulo: Roca, 1995. cap. 10.

MACKENNA, N. J.; LANZ, R. B.; O'MALLEY, B. W. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocrine Reviews*, USA, v. 20, n. 3, p. 321-344, 1999.

MARQUES, R. J.; DZIK, C.; BARROS, A. C. S. D. Hormonioterapia adjuvante na pós-menopausa. In: BUZAID, A. C.; BARROS, A. C. S. D. (Ed.). *Câncer de Mama: Tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Dendrix, 2007. cap. 24.

OLIVEIRA, V. M. de; ALDRIGHI, J. M.; RINALDI, J. F. Quimioprevenção do câncer de mama. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 52, n. 6, p. 453-459, 2006.

OSBORNE, C. K.; SCHIFF, R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications. *Journal of Clinical Oncology*, Houston, v. 23, n. 8, p. 1616-1622, 10 mar. 2005.

PAECH, K. et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ER α and ER β at AP1 sites. *Science*, [S. l.], v. 277, p. 1508-1510, 5 sept. 1997.

PARK, W. C.; JORDAN, V. C. Selective estrogen receptor modulators (Serms) and their roles in breast cancer prevention. *Trends in Molecular Medicine*, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 82-88, feb. 2002.

PAVLIDIS, N. A. et al. Clear evident that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity: a prospective study of 63 patients. *Cancer*, [S. l.], v. 69, n. 12, p. 2961-2964, 1992.

PINOTTI, J. A.; BARROS, A. C. S. D. Carcinoma de mama. In: _____ (Ed.). *Ginecologia Moderna: condutas da clínica ginecológica da faculdade de medicina da USP*. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. cap. 63.

RANG, H. P. et al. Como agem os fármacos: aspectos moleculares. In: _____. (Aut.). *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 3.

RANG, H. P. et al. Variação individual e interação ente fármacos. In: _____. (Aut.). *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 51.

SAAD, E. D. et al. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. *Revista Brasileira de Cancerologia*, [S. l.], v. 48, n. 4, p. 555-567, 2002.

SAJI, S. et al. Estrogen receptors α and β in the rodent mammary gland. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, USA, v. 97, n. 1, p. 337-342, 04 jan. 2000.

SANTOS, D. R. dos. Hormonioterapia adjuvante no carcinoma ductal *in situ* da mama. In: BUZAID, A. C.; BARROS, A. C. S. D. (Ed.). *Câncer de Mama: Tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Dendrix, 2007. cap. 22.

SHIAU, A. K. et al. The structural basis of estrogen receptor/coactivador recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell*, [S. l.], v. 95, p. 927-937, 23 dec. 1998.

SMITH, R. E.; GOOD, B. C. Chemoprevention of breast cancer and the trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project and others. *Endocrine-Related Cancer*, Great Britain, v. 10, p. 347-357, 2003.

VADE-MÉCUM. Vade-mécum de substâncias de uso terapêutico. 10. ed. São Paulo: Soriak, 2004. p. 336-337.

_____. Vade-mécum de medicamentos. 10. ed. São Paulo: Soriak, 2004.

WANG, Y. et al. A second binding site for hydroxytamoxifen within the coactivator-binding groove of estrogen receptor β . Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America, USA, v. 103, n. 26, p. 9908-9911, 27 june. 2006.

WILLIAMS, C. L.; STANCEL, G. M. Estrogênios e progestogênios. In: HARDMAN, J. G. et al. (Ed.). Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. cap. 57.

WILLIAMS, C. L.; STANCEL, G. M. Estrogênios e progestogênios. In: HARDMAN, J. G. et al. (Ed.). Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. p. 1055.