



QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

*Ana Luiza de Souza Francioli¹; Lucia Elaine Ranieri Cortez², Marcelo Picinin
Bernuci², Mirian Ueda Yamaguchi³*

RESUMO: O Câncer da Mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, assim como responsável por 27% dos casos de neoplasias em mulheres brasileiras (exceto o câncer de pele não melanoma) e ainda responsável pelo óbito de 12.852 pessoas em 2010 no Brasil, o que comprova a magnitude desta doença. O objetivo de todas as drogas contra cânceres é a morte das células malignas. Nas últimas décadas, inúmeros métodos foram desenvolvidos para destruir as células cancerosas pelo desencadeamento de apoptose. A apoptose é o principal propósito dos quimioterápicos utilizados atualmente no tratamento de CA de Mama. O objetivo deste trabalho foi a identificação dos principais quimioterápicos usados e seus mecanismos de ação em tratamentos sistêmicos para câncer de mama. Para tanto, a metodologia empregada foi revisão bibliográfica em literatura especializada: Biblioteca Cochrane, MEDLINE, SciELO e Inca. Dos resultados obtidos destacam-se como quimioterápicos utilizados para o câncer de mama os taxanos e as antraciclina e seus respectivos mecanismos de ação.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Mama, Quimioterápicos, Mecanismos de ação.

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o câncer ganhou uma dimensão maior convertendo-se em um evidente problema de saúde pública mundial. Dentre os diferentes tipos de câncer destaca-se o câncer de mama (CA de mama) como o segundo mais comum no mundo, o quinto em número de mortes e o principal responsável pela causa de mortes por câncer em mulheres (WHO, 2008). No Brasil, é a primeira causa de morte por câncer na população feminina com taxa de mortalidade de 11,88 óbitos/100.000 mulheres em 2011.

A prevenção frente à alta incidência da doença não obedece a protocolos, pois para a maioria das mulheres que apresentam câncer de mama não é possível identificar os fatores de risco específicos (WHO, 2008). Como os fatores de risco para câncer de mama são pouco precisos, as possíveis ações frente à doença concentram-se em suas formas de tratamento.

As formas de tratamento empregadas para câncer de mama podem ser cirúrgicas, radioterápicas e sistêmicas. A forma sistêmica é dividida em três tipos, quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia. Geralmente mais de uma forma, ou até todas elas, são empregadas para o mesmo paciente com a finalidade de se obter o sucesso no controle do câncer de mama.

Este trabalho tem por objetivo abordar os quimioterápicos, especialmente taxanos e antraciclina, por serem mais utilizados para o tratamento de CA de mama. Ambas classes serão analisadas quanto a seus mecanismos de ação.

¹ Acadêmica do Curso Medicina da UNICESUMAR – Centro Universitário de Maringá, Maringá – PR. Bolsista do Programa de Bolsas de Iniciação Científica da UNiCesumar (PROBIC). alsfrancioli@gmail.com

² Coorientadores, professores doutores do Programa de Mestrado em Promoção da Saúde do Centro Universitário de Maringá – UNICESUMAR. lucia.cortez@unicesumar.edu.br; marcelo.bernuci@unicesumar.edu.br

³ Orientadora, professora doutora do Programa de Mestrado em Promoção da Saúde do Centro Universitário de Maringá – UNICESUMAR. mirian.yamaguchi@unicesumar.edu.br



2 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi realizada utilizando-se o método de revisão bibliográfica de literaturas a partir da reunião de artigos científicos publicados em fontes especializadas como no The Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, Biblioteca Cochrane, MEDLINE, SciELO, EMBASE e INCA. Foram incluídos neste levantamento artigos que contemplavam os mecanismos de ação dos quimioterápicos para câncer de mama, além daqueles que tratavam dos medicamentos quimioterápicos utilizados nesta mesma doença. Os dados foram coletados, sintetizados e organizados a fim de que os objetivos propostos fossem alcançados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com finalidade de se obter sucesso na compreensão da utilização de quimioterápico em CA de mama, alguns conceitos preliminares serão apresentados. Dentre eles os conceitos de: tumor/câncer, ciclo celular, gene supressor de tumor, pontos de verificação, apoptose e por fim as alterações necessárias para que a malignidade se estabeleça. Em seguida, serão apresentados os mecanismos de ação de antraciclinas e taxanos.

Neoplasia significa literalmente “novo crescimento” e este novo crescimento hoje é chamado de neoplasma ou tumor (ROBBINS, 2005). Segundo o oncologista britânico Willis, “Neoplasma é uma massa anormal de tecido cujo crescimento ultrapassa e não é coordenado com o dos tecidos normais e persiste na mesma maneira excessiva depois da interrupção dos estímulos que deram origem à mudança” (WILLIS, 1952).

Para que um neoplasma se desenvolva, diversas alterações determinam sua evolução de uma célula normal para uma célula potencialmente maligna (HAHN, WEINBERG, 2002). A maior parte destas alterações ocorre durante a divisão celular, sendo assim conhecimento do ciclo celular e dos seus mecanismos muito importante para que haja a compreensão da etiologia do câncer (KATZUNG et al, 2014).

O ciclo celular consiste nas fases G_1 (pré-sintética), S (síntese de DNA), G_2 (pré-mitótica) e as células quiescentes encontram-se num estado fisiológico G_0 . A progressão ordenada das células através das fases do ciclo celular é mantida pelas proteínas ciclinas, pelas quinases ciclina dependentes (CDKs) e seus inibidores (ROBBINS, 2005). A atividade dos complexos ciclina-CDK é estreitamente regulada por inibidores que funcionam como supressores tumorais e estão frequentemente alterados nos neoplasmas (ROBBINS, 2005). Um gene supressor de tumor que sofre mutação em grande proporção de tumores é o p53.

O principal papel do p53 é o acompanhamento do ciclo celular, impedindo que ele se descontrole. Assim, este gene atua através dos pontos de verificação ou da apoptose. Os pontos de verificação reduzem ou suspendem o fenômeno em células lesadas e a apoptose é a morte celular programada. Existem dois principais pontos de verificação: um na transição G_1/S e outro em G_2/M (ROBBINS, 2005). O primeiro ponto avalia a presença de lesão de DNA e impede a replicação de células com defeito no DNA. O segundo ponto monitoriza o término da replicação de DNA e verifica se é seguro para a célula iniciar a mitose.

A apoptose é induzida por uma cascata de eventos moleculares que podem ser iniciados de modos distintos culminando na ativação das caspases (cisteíno-proteases),



moléculas que destroem proteínas e, conseqüentemente, as células (ROBBINS, 2005). A apoptose consiste na eliminação de células com potencial desenvolvimento de mutações e translocações no DNA danificado, sua ausência resulta em transformação maligna.

Para que seja considerado maligno o tumor precisa passar por alterações essenciais, são elas: a) Evasão da apoptose; b) Auto-suficiência nos sinais de crescimento; c) Insensibilidade aos sinais de morte; d) Defeitos no reparo do DNA; e) Potencial infinito de replicação; f) Angiogênese mantida; g) Capacidade de invadir e metastasiar. As mutações nos genes que regulam estas características celulares são encontradas em todos os neoplasmas (ROBBINS, 2005).

Com a finalidade de destruir as células neoplásicas da mama e preservar as normais é que empregam-se os quimioterápicos, entretanto os agentes quimioterápicos atuam de forma não-específica lesando tanto células malignas quanto normais. Seu mecanismo de ação consiste na interferência do ciclo celular, o que resulta em apoptose (KATZUNG, 2014) (MURAD, 1996).

Quando a análise refere-se a toxicidade dos quimioterápicos, como eles não atuam exclusivamente sobre as células neoplásicas, as estruturas sadias com renovação constante, como a medula óssea, os pelos e a mucosa do tubo digestivo, também são atingidas por sua ação de forma toxica. Entretanto, como as células não neoplásicas apresentam um tempo de recuperação previsível, é possível que se faça um planejamento temporal periódico para a aplicação da quimioterapia. Este planejamento leva em conta o intervalo de tempo necessário para a recuperação das células normais.

QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE CA DE MAMA

O objetivo de todas as drogas contra cânceres é a morte das células malignas. Nas últimas décadas inúmeros métodos foram desenvolvidos para matar as células cancerosas pelo desencadeamento de apoptose. Este resultado, apoptose, é objetivo das duas principais classes de quimioterápicos utilizados atualmente no tratamento de CA de Mama, os taxanos e as antraciclinas (FAUZEE, 2011).

TAXANOS

Existem dois taxanos que são utilizados para CA de mama: paclitaxel (Taxol®, Bristol- Meyers Squibb) e docetaxel (Taxotere®, Sanofi- Aventis). O paclitaxel foi originalmente extraído de uma árvore teixo (*Taxus spp.*, Taxaceae), conífera de crescimento lento. Devido à escassez inicial de paclitaxel, o docetaxel, um análogo semi-sintético do paclitaxel produzido a partir das agulhas do teixo europeu *Taxus baccata*, foi desenvolvido (YARED, 2012).

Os taxanos conhecidos atualmente são utilizados para reprimir e inibir o crescimento celular, a diferenciação e proliferação em várias linhas celulares de câncer. Eles são comumente conhecidos como inibidores de mitose ou inibidores de microtúbulos. Em um ciclo celular normal, as células formam microtúbulos no início da divisão celular e estes são quebradas quando a célula para de se dividir. Os Taxanos estabilizam os microtúbulos, impedindo sua quebra normal. Isto faz com que as células cancerosas parem de se dividir durante a mitose, o que potencialmente retarda o crescimento do tumor ao matar suas células (FERGUSON, 2007).

Assim, os taxanos interferem nas fases G2 / M e, portanto, induzem apoptoses programadas. Além disso, também iniciam toda uma cascata de vias de morte celular ao atingir um amplo espectro de proteínas "indutores de morte" que são muito importantes no



sucesso do tratamento do câncer. Por fim, há provas de que a ação de taxanos nas células pode induzir uma gama de genes, citocinas e interleucinas que afetam a proliferação, consequentemente, levando à inibição do crescimento celular e apoptose (FAUZEE et al, 2011).

ANTRACICLINAS

Produtos naturais ciclo-celular não-específicos. Representam uma importante classe de antibióticos antitumorais (CULLINANE, 1994). Evidências indicam que as antraciclinas apresentam três mecanismos de ação. O primeiro seria pela alteração da fluidez e do transporte de íons da membrana celular. Também promoveriam a formação do radical livre do oxigênio através de um processo redutor enzimático. Um outro modo de ação seria pela ruptura dos filamentos da macromolécula (DNA) (KATZUNG, 2014) (CUMMINGS et al, 1991).

A ruptura destes filamentos de macromoléculas de DNA ocorre pela inibição da enzima topoisomerase II (Topo IIa) que é uma enzima chave na replicação DNA. In vitro e in vivo há maior sensibilidade às antraciclinas se existir superexpressão de Topo IIa (JÄRVINEN et al, 2000) (BURGESS et al, 2008). Por outro lado, a supressão de Topo IIa produz resistência à antraciclinas (BURGESS et al, 2008). A amplificação de Topo IIa resulta em excesso de produção da proteína e este aumento da quantidade de alvos para a droga pode ser responsável por uma melhor eficácia.

Por fim, as antraciclinas são dependentes de um p53 normal, cujo papel é atuar nos pontos de verificação do ciclo celular, estimulando a apoptose mediante ao encontro de erros no DNA. Isto acontece quando há superexpressão de Topo IIa (WAHL et al, 1996) (KANDIOLER-ECKERSBERGER, 2000).

4 CONCLUSÃO

Antraciclinas são utilizadas no tratamento do Câncer de Mama desde o final da década de 1970 e ainda permanecem como uma das drogas mais empregadas atualmente com a mesma finalidade .

Taxanos estão entre os agentes antitumorais mais promissores disponíveis em mãos hoje de importância crescente no Brasil, uma vez que o CA de mama é um dos principais problemas de saúde pública que precisa ser tratado com urgência para o benefício dos pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS

BURGESS, D. J.; DOLES, J.; ZENDER, L.; XUE, W.; MA, B.; MCCOMBIE, W. R.; HANNON, G.J.; LOWE, S. W.; HEMANN, M. T.; **Topoisomerase levels determine chemotherapy response in vitro and in vivo**. Proc Natl Acad Sci USA. 105:9053-9058. 2008.

CULLINANE, C.; CUTTS, S. M.; VANROSMALLEN, A.; PHILLIPS, D. R. **Nucleic Acids**. Res. 22, 2296. 1994.



CUMMINGS, J.; COHEN, A. S.; HULSE, R.; POST, D. E.; REDI, M. H.; PERKINS, J.; Eur. J. Cancer. Res. 27, 532. 1991.

FAUZEE, N. J. S.; DONG, Z.; WANG, Y. **Taxanes: Promising Anti-Cancer Drugs**. Asian Pacific J Cancer Prev, 12, 837-851. 2011.

FERGUSON, T.; WILCKEN, N.; VAGG, R. et al. **Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer**. Cochrane Data base of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No.: CD004421. DOI: 10.1002/14651858.CD004421. 2007.

HAHN, W. C.; WEINBERG, R. A.; Nat. Rev. Cancer. Res. 2, 331. 2002.

INCA. **Rastreamento organizado do câncer de mama: a experiência de Curitiba e a parceria com o Instituto Nacional de Câncer Rio de Janeiro**: INCA, 2011

JÄRVINEN, T. A.; TANNER, M.; RANTANEN, V.; BÄRLUND, M.; BORG, A.; GRÉNMAN, S.; ISOLA, J. **Amplification and deletion of topoisomerase II alpha associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to the topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer**. Am J Pathol. Res. 156:839-847. 2000.

KANDIOLER-ECKERSBERGER, D.; LUDWIG, C.; RUDAS, M.; KAPPEL, S.; JANSCHKE, E.; WENZEL, C.; SCHLAGBAUER-WADL, H.; MITTLBÖCK, M.; GNANT, M.; STEGER, G.; JAKESZ, R. **TP53 mutation and p53 overexpression for prediction of response to neoadjuvant treatment in breast cancer patients**. Clin Cancer Res. 6:50-56. 2000

ROBBINS, S. L.; KUMAR, V. (ed.); ABBAS, A.K. (ed.); FAUSTO, N. (ed.). **Patologia: Bases Patológicas das doenças**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica & Clínica - 12ª Ed**. Mcgraw-Hill Interamerican. 2014 .

MURAD, A. M.; KATZ, A. **Oncologia Bases Clínicas do Tratamento**; Guanabara; Rio de Janeiro, 1996.

YARED, J.A.; TKACZUK, K. H. **Atualização sobre desenvolvimento taxanos: novos análogos e novas formulações. Drogas em desenvolvimento**. Res. 6:371-84 . doi: 10.2147/DDDT.S28997. 2012

WAHL, A. F.; DONALDSON, K. L.; FAIRCHILD, C.; LEE, F. Y.; FOSTER, S.A.; DEMERS, G. W.; GALLOWAY, D. A. **Loss of normal p53 function confers sensitization to Taxol by increasing G2/M arrest and apoptosis**. Nat Med. 2:72-79.1996

WILLIS, R. A. **The Spread of Tumors in the Human Body**. London, Butterworth & Co, 1952.

WHO. **International agency for research on cancer**. Globocan 2008.