

LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL DE TÉCNICAS LABORATORIAIS  
EM SAÚDE  
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Rodrigo Albuquerque da Silva

O PAPEL DO ESTROGÊNIO NO CÂNCER DE MAMA

Rio de Janeiro  
2013

Rodrigo Albuquerque Da Silva

O PAPEL DO ESTROGÊNIO NO CÂNCER DE MAMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola Politécnica de Saúde Joaquim  
Venâncio como requisito parcial para  
aprovação no curso técnico de nível médio em  
saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Marcos Antônio Pereira Marques

Rio de Janeiro  
2013

Rodrigo Albuquerque Da Silva

O PAPEL DO ESTROGÊNIO NO CÂNCER DE MAMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Marcos Antônio Pereira Marques

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Selma Majerowicz — EPSJV

---

Flávio Henrique Marcolino da Paixão — EPSJV

---

Flávia Coelho Ribeiro Mendonça — EPSJV

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, André e Marcia, pela vida, lar, e carinho e ao meu avô, Sebastião, pelo apoio e compreensão.

À Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio e toda sua equipe, pela oportunidade de crescer.

Ao meu orientador, Marcos Antônio Pereira Marques, não só por me dar direções nesta nova experiência, mas principalmente por mostrar alternativas às mesmas linhas de pensamento.

Às minhas professoras, Viviane dos Ramos Soares, por me ensinar a ler; e Jeanine Bogaerts, por me ensinar a ouvir.

Aos meus professores, Flávio Henrique Marcolino da Paixão, Leandro Medrado e Daniel Santos Souza, pelas melhores aulas que já tive, e por ajudarem-me a encontrar minha vocação.

Aos meus amigos, Abner, Matheus F. e Matheus R., pelas vivências, risadas, e companheirismo.

E à minha companheira, Josiane, por uma nova perspectiva.

## RESUMO

Com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 23%, o câncer de mama claramente configura-se como um problema de saúde pública, principalmente se considerarmos que a etiologia da doença é de difícil determinação, o que dificulta também o desenvolvimento de políticas públicas de saúde. Em 1966, Peyton Rous e Charles B. Huggins ganharam o Nobel de medicina por suas descobertas sobre vírus indutores de tumor e tratamento hormonal de câncer prostático. Na palestra de premiação, Huggins explica como o câncer de mama em ratas pode ser controlado tanto por remoção dos ovários quanto por altas doses de estrogênio. Estudos posteriores relataram a participação de receptores nucleares de estrogênio nestes processos, revelando assim um novo alvo molecular para tratamento e prevenção. Procura-se, assim, compreender o papel do estrogênio no surgimento, desenvolvimento e tratamento do câncer de mama dependente de estrogênio. Uma análise de estudos complementares demonstra que as células cancerosas dependentes de estrogênio são capazes de modificar seu fenótipo quando privadas do estrogênio por um período mínimo de seis meses. Tal modificação resulta na expressão de diversos receptores celulares que iniciam a apoptose, sendo esta induzida quando se admite novamente estrogênio no meio, explicando assim o efeito inibitório e promotor do hormônio nos diferentes contextos.

Palavras-chave: Câncer de mama. Estrogênio. Epigenética. Quimioprevenção.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2012, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina).....	17
Figura 2 — Genética do câncer de mama hereditário.....	21
Figura 3 — Ativação gênica mediada por receptor de estrogênio.....	23
Figura 4 — Moduladores seletivos de receptor de estrogênio .....	27
Figura 5 — Função da Aromatase .....	28
Figura 6 — Comparação entre estrogênios e fitoestrogênios.....	29

## LISTA DE SIGLAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
E2	Estrogênio
ERE	Elemento Responsivo ao Estrogênio
FasR	Fas Receptor
FasL	Fas Ligante
IA	Inibidor da Aromatase

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
1.1. OBJETIVOS .....	10
1.1.1. GERAL .....	10
1.1.2. ESPECÍFICOS.....	10
1.2. METODOLOGIA.....	10
1.3. JUSTIFICATIVA .....	11
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	12
2.1. DIFERENCIAÇÃO CELULAR.....	12
2.2. NEOPLASIA MALIGNA.....	13
2.3. ESTROGÊNIO .....	15
<b>3. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA</b> .....	17
3.1. FATORES DE RISCO.....	20
<b>4. INTERAÇÃO ESTROGÊNIO-CÂNCER</b> .....	22
4.1. RECEPTORES DE ESTROGÊNIO .....	22
4.2. ADAPTAÇÃO DO TUMOR AO MEIO .....	24
<b>5. QUIMIOPREVENÇÃO</b> .....	26
5.1. MODULADORES SELETIVOS DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO .....	26
5.2. INIBIDORES DA AROMATASE .....	27
5.3. FITOESTROGÊNIOS .....	28
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

## 1. INTRODUÇÃO

No Brasil, os estudos sobre o câncer iniciaram-se no início do século XX: a alta incidência observada nos países industrializados estimulou a classe médica brasileira a se debruçar sobre a doença para acompanhar as tendências da medicina internacional. Portanto, ainda que os índices nacionais não fossem tão alarmantes como o norte-americano e europeu, justificavam-se os estudos tanto por uma expectativa de subnotificação da doença, quanto por uma concepção de que com o desenvolvimento do país a doença atingiria, se nada fosse feito, os perigosos índices internacionais (TEIXEIRA; FONSECA, 2007).

Hoje, o câncer de mama é a segunda neoplasia frequente do mundo e a mais comum em mulheres (BRASIL, 2012). Tem alta prevalência e incidência em países desenvolvidos e subdesenvolvidos e é uma doença que atinge todas as camadas sociais. Seu controle é difícil, dada sua etiologia multifatorial que envolve fatores genéticos, fisiológicos, comportamentais e ambientais.

O termo “câncer” é uma designação genérica para um grupo de doenças que têm em comum o crescimento contínuo, desnecessário, descontrolado e indesejado de células que invadem tecidos e órgãos (STEPHENS; AIGNER, 2009). Durante toda a história da medicina tentou-se compreender a etiologia da doença. A explicação aceita atualmente é aquela em que ambos os fatores genética e ambiente são integrados: a seleção natural. Nesta concepção de câncer, o corpo de indivíduo pode ser encarado como um ecossistema: os tecidos seriam as populações e as células, seus membros individuais (ALBERTS et al, 1997).

Em tal ecossistema, não há competição entre as populações ou entre indivíduos, mas “colaboração”. Isto é, todos os membros individuais têm o mesmo propósito de manter o organismo vivo. Tal colaboração, obviamente, não é voluntária: as células agem e expressam genes conforme os sinais que recebem do meio. A regulação da expressão gênica e a diferenciação celular são fatores chave para manutenção do equilíbrio. Neste sentido, o câncer surge de um desequilíbrio neste “ecossistema”, permitindo o crescimento acelerado de uma determinada população.

Tal desequilíbrio pode ser gerado de diversos fatores carcinogênicos, como a exposição a certos tipos de radiação, agentes químicos e biológicos, e mutações hereditárias do ácido desoxirribonucleico (ADN), entre outros, sendo estrogênio um destes fatores. A ação do estrogênio é preocupante, pois ele é que um dos mais importantes fatores de risco, e é

endógeno - isto é, é sintetizado naturalmente pelo organismo -, sendo produzido em altas quantidades durante a vida fértil da mulher.

Estrogênio é o nome dado a um grupo de hormônios de núcleo esteroidal, todos com a mesma função. É produzido em grandes quantidades pelos ovários. Em mulheres pós-menopáusicas, cerca de 95% da produção de estrogênio no organismo ocorre no tecido adiposo subcutâneo por ação por ação da aromatase (LEAL; CUBERO; GIGLIO, 2010). O hormônio é responsável pelo aparecimento dos caracteres sexuais femininos e tem expressivos efeitos sobre o tecido ósseo, adiposo, epitélio uterino e desenvolvimento das mamas. Sua ação nas mamas consiste em um estímulo reprodutivo no início de cada ciclo menstrual que inicia a sua maturação, preparando-a para sua função fim: a produção de leite (GUYTON; HALL, 1996). Este estímulo mensal daria oportunidade ao câncer de surgir através de mutações durante o processo de divisão celular.

A suscetibilidade de mulher ao câncer de mama está relacionada com a quantidade de estrogênio ao qual as células do epitélio glandular mamário são expostas. Como tal hormônio é produzido no início do ciclo menstrual, a probabilidade de uma mulher qualquer ter câncer de mama é definida, entre outros fatores, pelas idades de início e fim dos ciclos menstrual: menarca e menopausa, respectivamente.

A responsividade hormonal de tumores malignos gerou diversos estudos que contribuíram em muito para desenvolvimento da oncologia. Em 1966, Peyton Rous e Charles B. Huggins ganharam o Nobel de medicina por suas descobertas sobre vírus indutores de tumor e tratamento hormonal de câncer prostático. Na palestra de premiação do prêmio Nobel, Huggins explica como o câncer de mama em ratas pode ser controlado tanto por ooforectomia (remoção do ovário) quanto por altas doses de estrogênio e progesterona (HUGGINS, 1966).

É notório, porém, que há outros estudos sobre o estrogênio com resultado controverso: aplicação de altas doses do hormônio mostrou-se efetiva contra o câncer de mama em alguns casos. Sendo assim, diversas dúvidas surgem quanto ao papel do estrogênio no câncer de mama, e o tema é uma grande área para futuros estudos.

## **1.1. OBJETIVOS**

### **1.1.1. GERAL**

Compreender o papel do estrogênio endógeno no surgimento e desenvolvimento do câncer de mama

### **1.1.2. ESPECÍFICOS**

- Revisar os conceitos mais recentes de:
  - Diferenciação Celular
  - Neoplasia e neoplasia maligna
  - Estrogênio
- Compreender o mecanismo de promoção do câncer de mama pelo estrogênio
- Estudar a quimioprevenção do câncer de mama no âmbito da inibição hormonal

## **1.2. METODOLOGIA**

Este trabalho se valerá de consultas bibliográficas da literatura específica; bancos de dados de periódicos e artigos científicos indexados, como PubMed, BVS e Scielo; bem como de consultas a bancos de dados epidemiológicos, como o DATASUS e Rede Câncer; publicações e sítios eletrônicos de órgãos oficiais sobre saúde e oncologia, como o Ministério da Saúde, SUS e Instituto Nacional do Câncer.

O referencial teórico será, principalmente, artigos e publicações científicas, como a tese de doutorado de Lincon Jo Mori (USP, 2007), onde é estudada a reatividade de tumores hormônio-dependentes a drogas antiestrogênicas; e a dissertação de mestrado de Ana Carolina Marchiori (USP, 2008), onde é estudada a relação da expressão gênica com a presença do estrogênio.

### 1.3. JUSTIFICATIVA

O câncer de mama mata milhões de mulheres a cada ano. Estima-se que neste ano 52 mil mulheres sejam acometidas pela doença no Brasil e 1,4 milhão no mundo todo. Com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 22%, a doença claramente configura-se como um problema de saúde pública, principalmente se considerarmos que a doença tem caráter tanto genético quanto ambiental, o que dificulta a determinação de sua etiologia. Conseqüentemente, o desenvolvimento de políticas públicas de saúde fica comprometido.

Além disto, os efeitos psicológicos do câncer de mama são muito intensos. A ausência profilaxia, a alta taxa de mortalidade, os efeitos colaterais do tratamento e a possibilidade de excisões irreparáveis cria um medo generalizado em torno da doença em toda a sociedade. É uma doença da qual não se sai sem sequelas. Muitas pessoas consideram a doença como sinônimo de morte e mutilação. O próprio diagnóstico de câncer de mama tem, para muitas mulheres, efeitos devastadores, mesmo que não seja necessária a mastectomia parcial ou total.

É, portanto, importante buscar conhecer melhor o câncer de mama, suas causas e métodos de prevenção, e buscando alternativas que não só sejam viáveis em nível social e econômico, mas que respeitem a dignidade dos cidadãos. É com esta ótica que este trabalho procura, na medida do possível, colaborar para compreensão da doença sob uma ótica não só científica, mas também sociopolítica.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

A fim de compreender o fenômeno do câncer de mama em sua totalidade, é necessário rever os diversos conceitos que, invariavelmente, modificam-se conforme o avanço científico e tecnológico. Portanto, neste capítulo iremos rever os conceitos de: diferenciação celular, neoplasia, malignidade, e estrogênio.

### **2.1. DIFERENCIAÇÃO CELULAR**

Diferenciação celular pode ser descrita como o processo de especialização de uma célula. Neste processo, alteram-se suas características morfológicas e moleculares, de modo que a célula adquira uma função. As células do embrião, por exemplo, se diferenciam em células musculares, epiteliais, nervosas etc. para formar o corpo humano (ALBERTS et al, 1997; GUYTON, HALL, 1997).

O processo de diferenciação celular é muito complexo, envolvendo repressão e expressão seletiva de diversos grupos de genes. Esta regulação ocorre de modo intracelular — quando, por exemplo, um gene inibe a expressão de outro — e intercelular — quando um determinado grupo de células (tecido) induz outras células a produzirem substâncias funcionais, como é exemplo da maturação da mama em produtor de leite, discutida no item 2.3.

Assim, no exemplo de desenvolvimento do embrião, quando este recebe estímulos ambientais que indicam o momento adequado, forma-se uma estrutura organizadora primordial, que orienta o desenvolvimento dos tecidos. Estes, por sua vez, induzem a diferenciação de outros tecidos, que induzem a diferenciação de outros e assim sucessivamente (GUYTON; HALL, 1997). O resultado final é um sistema intrincado de estímulos e inibições, que não só se mantém em equilíbrio interno, como é capaz de responder a estímulos externos.

Para manter este equilíbrio é necessário estabilizar a população celular, induzindo a morte de algumas e produzindo outras. A morte é geralmente determinada geneticamente: após certo número de gerações, a célula não se reproduz mais, entrando em senescência, e posteriormente realiza apoptose (DEVITA; LAWRENCE; ROSEMBERG, 2008). Tal característica é adquirida com as diferenciações que a célula sofre. Assim, com algumas

exceções, as células mais diferenciadas tendem a entrar em senescência mais cedo, para exercer sua função tecidual.

Para repor as células que eventualmente morrem, grupos celulares originados no embrião se diferenciam apenas até certo ponto, podendo repor toda a gama de tecidos que se originam deles. É o caso das células-tronco. Na medula óssea, por exemplo, que elas podem produzir tanto células de defesa inata e adquirida, quanto eritrócitos. Elas também são capazes de se auto renovar, isto é, de produzir uma nova geração de células-tronco sem sofrer diferenciação no processo (ALBERTS et al. 1997)

No câncer, ao contrário do que se possa esperar, não são todas as células que estão em proliferação. Apenas uma pequena porção delas mantém a capacidade de se reproduzir. Isto indica uma hierarquia celular nos tumores, onde há, de modo semelhante aos tecidos, células funcionais e células-tronco (DEVITA; LAWRENCE; ROSEMBERG, 2008). Compreende-se, portanto, que apenas as células-tronco tumorais precisam ser combatidas, pois é nelas que o tumor se espalha e perpetua. Assim, o nível de diferenciação do tumor é um importante fator prognóstico e determinante do tipo de tratamento a ser realizado, pois ele indica a proporção de células-tronco tumorais existentes.

Tumores bem diferenciados, por exemplo, se assemelham mais a suas células de origem e são relacionados com bom prognóstico. Isto é, apesar do crescimento indesejado, suas células conservam parte das funções e características morfológicas originais. Por outro lado, tumores pouco diferenciados são relacionados com pior prognóstico, pois é maior sua distinção do tecido original. Isto implica em maior capacidade germinativa e invasiva, uma vez que suas células têm menos mecanismos de controle populacional que as células de tumores diferenciados. Ou seja, é maior o dano que tumores mais indiferenciados podem causar comprimindo órgãos, vasos sanguíneos e causando perda de função do tecido original (MURAD; KATZ, 1996).

## **2.2. NEOPLASIA MALIGNA**

Neoplasia é um termo utilizado para descrever um crescimento anormal de células ocasionado por alterações genéticas. Para que tal crescimento ocorra, diversas variáveis genéticas devem se acumular: perda de inibição por contato, perda dos controles genéticos antitumorais, entre outros. Tais requerimentos são adquiridos ao acaso, por falhas na

duplicação de material genético durante a mitose e/ou por ação de agentes químicos e biológicos que promovem tais mutações (DEVITA; LAWRENCE; ROSEMBERG, 2008). Assim, pode-se dizer que o processo neoplásico é o processo de formação de tumores. É necessário, porém, diferenciar neoplasia de câncer: este último é uma neoplasia maligna.

Malignidade é capacidade do tumor de escapar do ciclo de vida celular, invadir tecidos adjacentes, promover o surgimento de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e realizar metástase. Em outras palavras, é um crescimento descontrolado e danoso de células que diferem estrutural e funcionalmente de suas células de origem (STEPHENS; AIGNER, 2009).

A metástase, uma das características de um tumor maligno, é a liberação de células-tronco cancerosas do tumor primário para órgãos distantes. Tal fenômeno ocorre através da corrente sanguínea e/ou sistema linfático. Liberadas nestes canais sistêmicos, elas migram para outros órgãos e tecidos, desenvolvendo nestes locais tumores secundários (DEVITA; LAWRENCE; ROSEMBERG, 2008). Esse processo é relacionado a péssimo prognóstico, pois as células se espalham por todo o organismo e podem permanecer em estado de latência antes de reiniciar a carcinogênese. Nestes casos, o tratamento costuma ser paliativo, pois as chances de cura total são mínimas e não justificariam o agravo causado ao paciente por um tratamento curativo.

O câncer surge quando uma célula adquire a capacidade de reproduzir-se a despeito aos sinais inter e intracelulares que regulam a população e diferenciação dos tecidos. Assim, esta célula reproduz-se indefinidamente, dando origem a uma massa de células — neoplasia maligna — pouco ou nada diferenciada. A compreensão deste fenômeno é facilitada se trabalhar com o conceito do organismo como um ecossistema em harmonia, mencionado na introdução. Nesta ótica, Segundo Alberts et al. (1997, p. 1253),

Qualquer mutação que dá origem ao comportamento egoísta por membros individuais da cooperativa irá colocar em risco o futuro de todo o empreendimento. Mutação, competição e seleção natural operando dentro da população de células somáticas são os ingredientes básicos do câncer: é uma doença na qual células individuais mutantes iniciam sua prosperidade à custa de seus vizinhos, mas no final destrói toda a sociedade celular e morre.

As mutações genéticas que dão origem ao “comportamento egoísta” ocorrem no ADN da célula em duas etapas: iniciação e promoção. Mutações de caráter recessivo são aquelas que agem sobre os genes supressores de tumor: ocorrendo mutação no par de cromossomos, deixam de serem produzidas proteínas que regulam e limitam a replicação celular

(STEPHENS; AIGNER, 2009). Esta etapa faz parte da iniciação, onde são perdidos os controles tumorais, isto é, os limites populacionais impostos pelo organismo são ignorados.

Já as mutações de caráter dominante são aquelas que transformam proto-oncogenes (o alelo selvagem) em oncogenes (alelo mutante). Estes oncogenes possibilitam que a célula replique-se sem a necessidade de receber sinalização do meio, sendo apenas uma cópia do gene necessário para tal. Assim, ocorre a promoção: os oncogenes ativam permanentemente o mecanismo de reprodução celular.

### **2.3. ESTROGÊNIO**

Estrogênio é o nome dado a um grupo de três moléculas distintas de núcleo esteroidal: estradiol, estrona e estriol. Destes, o mais potente e o que se encontra em maior concentração é o estradiol. Os outros dois são encontrados apenas em concentrações vestigiais e têm potência muitas vezes menor que a do estradiol —12 e 80 vezes menor, respectivamente —, apesar de seus efeitos não serem desprezíveis (MARCHIORI, 2012). O grande produtor deste hormônio durante a vida fértil da mulher são os ovários, porém, ele é também produzido em quantidades muito pequenas — mas não irrelevantes — em diversos tecidos que expressam a aromatase, uma enzima responsável por transformar androgênios em estrogênios (ALBERTS et al, 1997).

O estrogênio é responsável pelas características sexuais femininas secundárias e por parte da regulação do ciclo sexual feminino. Este último é caracterizado principalmente por, em sua fase inicial, promover a proliferação do epitélio uterino, aumentando gradativamente sua espessura até o momento da ovulação (onde ocorre intumescimento deste tecido), possibilitando a nidação do óvulo fecundado. Quanto ao desenvolvimento das características sexuais femininas, temos: desenvolvimento da vagina, alargamento pélvico, deposição de tecido adiposo em regiões anatômicas específicas, como os quadris e coxas, e desenvolvimento parcial das glândulas mamárias. (GUYTON; HALL, 1996)

O desenvolvimento das mamas ocorre na puberdade, quando hormônios hipotalâmicos e adeno-hipofisários estimulam a produção de estrogênio e progesterona. Estes, então, agem através da sua ligação a receptores celulares que desencadeiam uma cascata de sinalização intracelular. Esta cascata, por sua vez, promove a expressão de genes que codificam proteínas essenciais para maturação das mamas. O estrogênio, assim, traduz a informação necessária

para a formação dos canalículos das glândulas que desembocam no mamilo, bem como proliferação do estroma mamário e agregação de adipócitos junto às glândulas mamárias (GUYTON; HALL, 1996).

É válido ressaltar que o estrogênio é extremamente importante para regulação do organismo, tendo diversas outras funções metabólicas. Algumas das mais importantes são: o controle da atividade osteoblástica, a deposição gorduras e o efeito de vascularização do tecido epitelial. A importância do estrogênio para a mulher é tanta que após a menopausa, quando os ovários deixam de produzir o hormônio, muitas mulheres desenvolvem osteoporose, pois a falta do estrogênio intensifica a perda de densidade óssea que ocorre com a idade. Por este e outros motivos que diversas terapias de reposição hormonal para mulheres pós-menopáusicas foram desenvolvidas (GUYTON; HALL, 1996).

### 3. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

Enquanto a doença não é exclusividade de mulheres, a taxa de homens que desenvolvem câncer de mama é mínima. Isto se torna evidente quando verificamos que o câncer da mama feminina é a neoplasia mais comum em mulheres e a segunda mais comum do mundo, atrás apenas do câncer de pulmão. Sozinho, ele compreende cerca de 23% de todos os tipos de câncer (BRASIL, 2009). Apesar dos diversos esforços na ciência e em políticas públicas para seu controle, incidência e mortalidade continuam a crescer.

A estimativa para 2012 no estado do Rio de Janeiro era a taxa bruta de 94,93 novos casos para cada 100 mil habitantes, somando, no total, 8140 novos casos. Mais da metade destes, cerca de 4190 casos, seriam apenas na capital, dando a taxa de 121,75 novos casos por 100 mil habitantes, como mostra a figura abaixo.

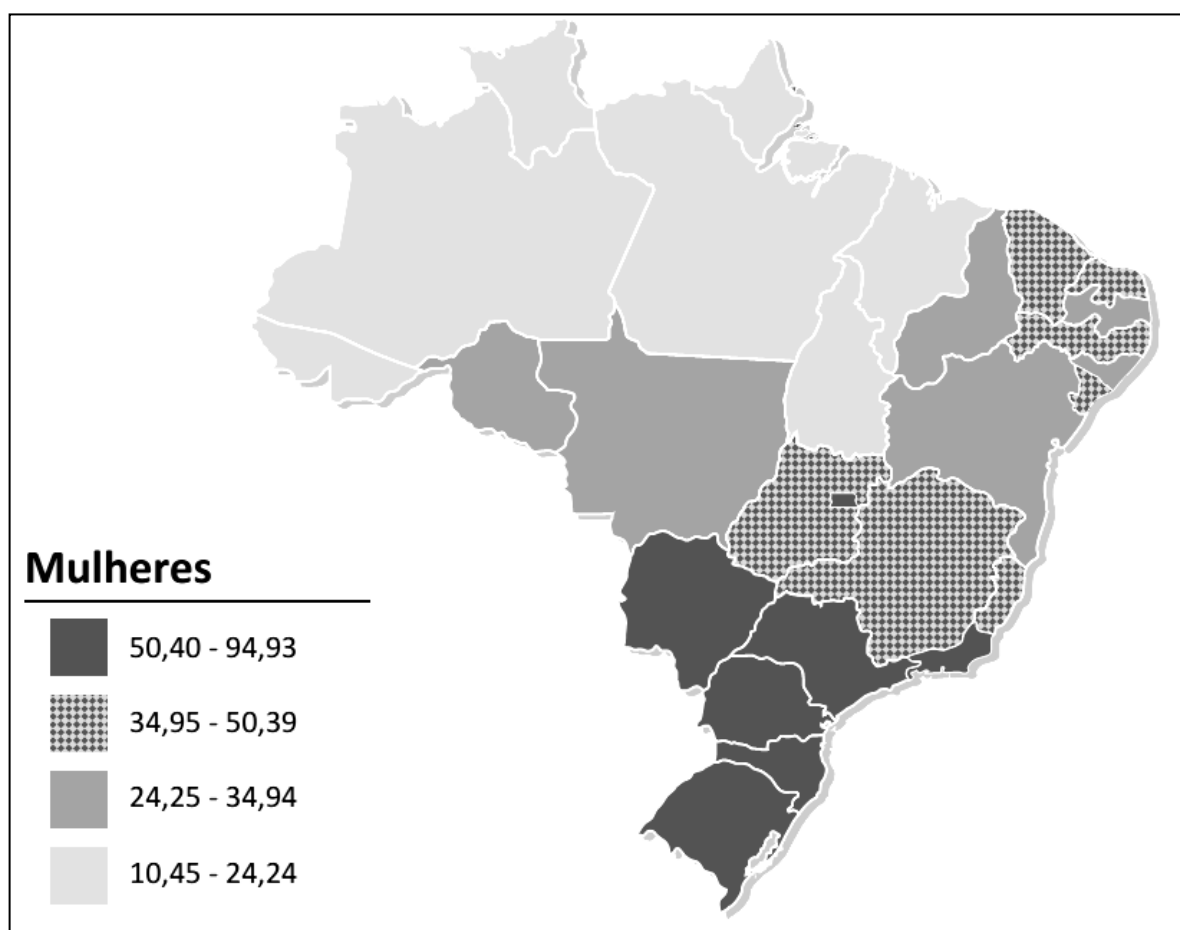


Figura 1 — Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2012, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina)

Fonte: Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil (INCA, 2011).

Analisando a Figura 1 detalhadamente, verifica-se que regiões mais urbanizadas e cuja população tem melhores condições socioeconômicas têm os maiores índices de incidência. Não há ainda, na literatura científica, a explicação dos pormenores deste complexo fenômeno. Compreende-se, porém, que a poluição, os hábitos alimentares, reprodutivos, socioculturais e aumento da expectativa de vida associados a um índice relativamente baixo de doenças infecto-parasitárias proporcionado pela expansão de sistemas de saneamento e saúde abrem espaço para o surgimento do câncer como uma das principais doenças caracteristicamente metropolitanas. É importante ressaltar, porém, que nas regiões mais carentes há o problema da subnotificação, o que dificulta uma análise mais precisa sobre os índices.

A transição epidemiológica, isto é, a mudança no padrão de doenças que acometem uma população, é compreendida atualmente como um dos fenômenos que marcam o processo de desenvolvimento de um país. Ela consiste na transição de um quadro de doenças majoritariamente infecto-parasitárias infecciosas para um quadro de doenças crônico-degenerativas não transmissíveis, bem como no deslocamento dos índices de morbimortalidade dos grupos jovens para os grupos mais idosos e consequente diminuição da mortalidade (SCHRAMM et al, 2004). Tais transições são bem marcantes no Brasil, país emergente em pleno processo de desenvolvimento que compreende em seu território ambos os quadros pré e pós-transição epidemiológica, respectivamente caracterizados pelas regiões norte/nordeste e sul/sudeste.

O Brasil, porém, apresenta um quadro de transição epidemiológica distinto do ocorrido em outros países em semelhante situação. Verifica-se uma morbimortalidade elevada em ambos os quadros epidemiológicos, caracterizando assim uma transição prolongada (SCHRAM et al, 2004). Assim, esta alta taxa de incidência do câncer de mama está acompanhada também de um aumento na taxa de mortalidade. Como se verifica na Tabela 1, com exceção do câncer de colo do útero e de estômago, há um aumento crescente nas taxas de mortalidade por câncer.

Tabela 1 — Taxas de mortalidade das 5 localizações primárias mais frequentes em 2011, ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000 habitantes do sexo feminino, no Brasil, entre 2000 e 2011.

Ano	Mama	Traquéia, Brônquios e Pulmões	Cólon e Reto	Colo do útero	Estômago
2000	10.58	5.97	5.06	5.01	4.65

2001	10.88	6.09	5.21	5.25	4.66
2002	11.19	6.20	5.67	5.04	4.64
2003	11.44	6.73	5.79	5.10	4.79
2004	11.88	7.11	6.04	5.32	4.86
2005	12.06	7.28	6.30	5.29	4.94
2006	12.64	7.83	6.43	5.32	5.07
2007	11.06	7.16	5.81	4.71	4.42
2008	11.55	7.41	5.94	4.76	4.23
2009	11.28	7.36	5.98	4.78	3.89
2010	11.51	7.41	5.91	4.54	4.11
2011	11.88	7.83	6.16	4.66	4.04

Fonte: Atlas da Mortalidade por Câncer (INCA).

Disponível em: <<http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>>

Verifica-se um aumento geral dos índices até 2006, quando ocorre um acentuado declínio. Esta diminuição é provavelmente por conta da Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, lançada pelo Ministério da Saúde em 2005, que trazia o Plano de Ação para Controle do Câncer de Colo de Útero e de Mama, bem como por conta do Pacto Pela Saúde, proposta de integração das três esferas de poder responsáveis pelo funcionamento do SUS, que trazia também um programa específico de controle do câncer de mama.

Com tais políticas ocorre, a partir de 2008, uma relativa estabilidade dos índices. A análise de tal estabilidade deve levar em conta que a incidência e mortalidade tendem a aumentar com o passar do tempo, sendo necessários contínuos investimentos e programas para simplesmente impedir o progresso da doença sobre a população. Assim sendo, mesmo com taxas de mortalidade altas, os índices apontam uma relativa eficiência nas políticas de controle do câncer, apesar destas ainda não terem atingido os níveis desejados.

A alta mortalidade do câncer de mama além interferir na saúde da população traz também consequências socioeconômicas. As mulheres mais afetadas pelo câncer de mama são as que estão ainda em idade de atividade econômica: entre os 40 e 59 anos. Por consequência, as mortes por câncer de mama retiram uma parcela significativa de mulheres dos processos de produção de riqueza e conhecimento na sociedade. Estatísticas do Instituto Nacional do Câncer demonstram uma perda de mais de 580 mil anos de vida potenciais perdidos (ver tabela 2), que poderiam ter sido investidos no desenvolvimento econômico e técnico-científico das comunidades destas mulheres e do país como um todo.

Tabela 2 — Número médio de anos potenciais de vida perdidos por câncer de Mama, por 1.000 mulheres, Brasil, entre 2000 e 2011, partindo da premissa que o limite superior é 70 anos.

Faixa etária	APVP*	TAPVP**
01-04 anos	0	0,00
05-09 anos	0	0,00
10-14 anos	173	0,00
15-19 anos	1.260	0,01
20-29 anos	48.240	0,24
30-39 anos	305.900	1,81
40-49 anos	586.875	4,32
50-59 anos	471.780	5,03
60-69 anos	129.985	2,14
<b>Total</b>	<b>1.544.213</b>	<b>1,48</b>

\*APVP - Anos Potenciais de Vida Perdidos

\*\*TAPVP - Taxa de Anos Potenciais de Vida Perdidos

Fonte: Atlas da Mortalidade por Câncer (INCA).

Disponível em: <<http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>>

### 3.1. FATORES DE RISCO

Como visto no item anterior, um dos principais fatores de risco do câncer de mama é a idade. Além dela, outros importantes fatores são os hábitos reprodutivos, alimentação, estilo de vida e o histórico de câncer na família.

Sabe-se atualmente que as chances de se desenvolver câncer de mama aumentam rapidamente até o início da menopausa, e após ela o aumento é mais lento (BRASIL, 2011). A idade, além de ser por si só um fator de risco para desenvolvimento do câncer de mama, está também relacionada com o tempo de exposição ao estrogênio endógeno, ao tempo de uso de anticoncepcionais, e possui ainda íntima relação com a menarca e menopausa, isto é, com a quantidade de ciclos ovarianos. Por exemplo, a cada ano de atraso da menarca, o risco de desenvolver câncer de mama diminui cerca de 15% em comparação a uma mulher com ciclos regulares. Em contrapartida, o risco aumenta 3% a cada ano de atraso da menopausa (BRASIL, 2011).

Quanto aos hábitos reprodutivos, sabe-se que mulheres que têm filhos antes dos 25 anos têm proteção contra a doença (MURAD; KATZ, 1996). Isto ocorre porque com a gravidez as mamas são terminalmente diferenciadas em glândulas produtoras de leite por ação dos hormônios progesterona e prolactina, o que diminui sua sensibilidade aos estímulos

proliferativos do estrogênio e aos efeitos de carcinógenos de origem química e biológica (MARCHIORI, 2012).

A obesidade também contribui para o desenvolvimento do câncer de mama, ao passo que a prática de exercícios físicos é um fator protetor. O risco da obesidade está associado a um aumento da densidade mamária, isto é, uma maior deposição de lipídeos no tecido mamário (DEVITA; LAWRENCE; ROSEMBERG, 2008). Tal elemento não só dificulta o diagnóstico e rastreamento da doença, devido à dificuldade de visualização do tumor pela mamografia, por exemplo, como também pode contribuir para aumento dos níveis de estrogênios, já que este também é produzido no tecido adiposo (GUYTON; HALL, 1996). É importante ressaltar, porém, que o risco atribuído à obesidade só adquire relevância no período pós-menopáusico. Provavelmente devido à baixa produção de estrogênio pelo tecido adiposo durante a vida fértil da mulher em comparação à quantidade produzida nos ovários.

O histórico familiar de câncer de mama é mais um importante fator de risco. Mutações hereditárias nos genes BRCA1 e 2 são reconhecidas como importantes no desenvolvimento no câncer de mama familiar. Compreende-se, porém, que estes dois genes são responsáveis por apenas 40% dos casos de câncer familiar, sendo o restante uma combinação de mutações em genes conhecidos e desconhecidos (DEVITA; LAWRENCE; ROSEMBERG, 2008). É possível observar na figura 2 que há diversos genes que ainda não têm seu efeito descrito ou compreendido, mas que aparecem com certa frequência nos estudos epidemiológicos.

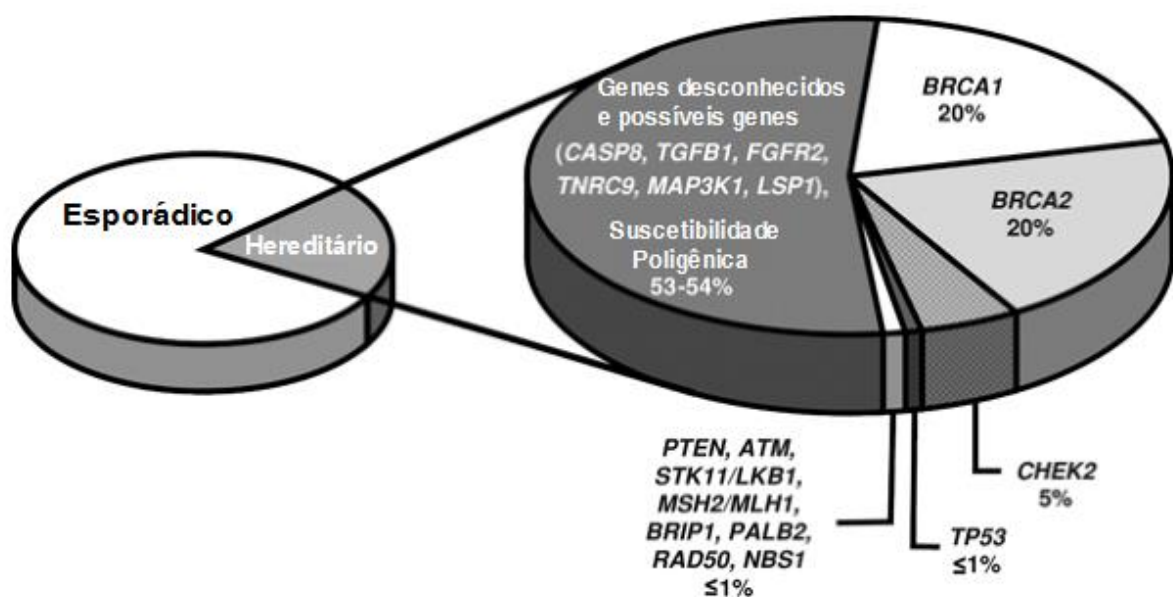


Figura 2 — Genética do câncer de mama hereditário. As siglas e abreviações na imagem são nomes de alguns genes possivelmente associados ao câncer de mama hereditário.

Adaptado de: DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology (2008)

## 4. INTERAÇÃO ESTROGÊNIO-CÂNCER

A presença do receptor nuclear de estrogênio (RE) é muito comum em cânceres de mama, estando presente em até 50% dos tumores primários (MARCHIORI, 2012). Acredita-se que os próprios níveis de exposição ao estrogênio são responsáveis pelo surgimento de tumores RE+. Estes tumores têm a peculiaridade de ser hormônio-dependentes. Isto é, necessitam do estímulo estrogênico para crescer. O resultado disto é que a privação de estrogênio passou a ser uma estratégia de combate a tumores. Os detalhes moleculares deste mecanismo, porém, ainda não são completamente compreendidos, apesar de seu uso ser amplamente difundido e aceito.

Assim sendo, é essencial, conhecer o mecanismo e função dos RE, bem como os efeitos benéficos e maléficos do estrogênio e dos principais métodos terapêuticos. Claro, as características individuais do paciente e do tumor são igualmente importantes. A seguir, discutiremos estes fatores.

### 4.1. RECEPTORES DE ESTROGÊNIO

O estrogênio tem significativa função estimuladora de crescimento por estímulo de transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular. Tal efeito é decorrente da expressão de genes proliferativos que se localizam em regiões do genoma denominadas de elementos responsivos ao estrogênio (ERE) (MARCHIORI, 2012). Além disso, possui ação anti-apoptótica, verificada principalmente na expressão do gene pró-sobrevivência Fator de Necrose kappa B, visto que sua região promotora também é um ERE.

Os receptores de estrogênio fazem parte da superfamília de receptores de hormônios esteroides. Os receptores relevantes para este estudo são RE- $\alpha$  e RE- $\beta$ , que são os responsáveis pela ligação ao ADN e expressão de genes. Estes receptores não dependeriam do estrogênio para continuar ativos se não fosse o fato de que, na ausência do estrogênio, eles encontram-se ligados a uma proteína inibidora. A ligação do hormônio aos receptores altera sua estrutura espacial, o que o faz desligar-se do inibidor e permite-o exercer sua função (MARCHIORI, 2012). Este mecanismo pode induzir à proliferação celular produzindo proteínas que iniciam e participam da mitose, realizando assim a transição de fase do ciclo celular (Figura 3).



Figura 3 — Ativação gênica mediada por receptor de estrogênio. A molécula de estrogênio, seu receptor e diversos cofatores atuam juntos para iniciar a transcrição de determinado gene.  
Adaptado de: National Cancer Institute (sítio eletrônico, acesso em 15/11/2013)

MARCHIORI (2007) indica quatro mecanismos distintos de regulação da transcrição gênica por RE. São eles:

a) Via clássica: O estrogênio circulante no sangue (E2) se liga a receptores específicos nucleares RE- $\alpha$  e/ou RE- $\beta$ , formando um complexo Estrogênio-Receptor de Estrogênio (E2-RE) que por sua vez se liga diretamente à região promotora do genoma responsiva a estrogênio (RRE) para iniciar a transcrição.

b) Independente do ligante: É um método de ativação molecular alternativo, onde a ligação de fatores de crescimento à membrana plasmática ativa uma cascata de sinalização. Esta termina por fosforilar domínios específicos do RE, provocando assim a mudança conformacional necessária à ativação, independente do estrogênio.

c) Independente da ligação ao ERE: Ocorre pela ligação do dímero E2-RE a outros fatores de transcrição, ativando-os. Como estes fatores secundários têm afinidade com outras regiões do ADN não responsivas ao estrogênio, a ativação do RE pode ter diversos usos para a célula, sendo utilizado em várias rotas moleculares diferentes.

d) Não genômica: Ocorre através da ligação do E2 a uma subpopulação de RE na membrana citoplasmática. Esta ligação pode iniciar diversas cascatas de sinalização intracelular distintas, provocando assim uma resposta tecidual em poucos minutos, conforme a necessidade do organismo no momento. Esta é a via de ativação mais rápida por não envolver a síntese de proteínas.

## 4.2. ADAPTAÇÃO DO TUMOR AO MEIO

A existência das células-tronco tumorais é um indicativo de que o tumor tem organização e hierarquização interna. Neste sentido, há a possibilidade de que o câncer possua maior complexidade organizacional interna do que o senso comum diz. Isto é, o câncer pode ser mais que “uma massa de células descontroladas”, e sua relação com o estrogênio nos dá ideia disto: estudos *In Vitro* de culturas de células tumorais mamárias dependentes de estrogênio mostraram que, ao serem privadas do hormônio por um longo período (no mínimo seis meses), as células sofrem apoptose quando em contato com o E2 (LEWIS-WAMBI; JORDAN, 2009).

Outro estudo mostra que mulheres pós-menopáusicas, com câncer de mama avançado, submetidas a tratamento com estrogênios sintéticos desenvolveram respostas variadas conforme o tempo decorrido do início da menopausa: mulheres cuja menopausa iniciou-se um menos de um ano antes do início da terapia não tiveram resposta alguma, enquanto mulheres cuja menopausa iniciou-se até cinco anos antes tiveram 7,9% de resposta positiva e mulheres cuja menopausa iniciou-se a mais de dez anos do início da terapia chegaram a 22% de resposta. Igualmente, em casos de câncer de mama metastático onde o paciente desenvolveu resistência à terapia anti-hormonal apresentaram resultados positivos — interrupção do crescimento e encolhimento de até 25% do tumor — ao serem tratados com altas doses de estrogênio (LONNING apud LEWIS-WAMBI; JORDAN, 2009).

Esses números indicam que a privação de estrogênio faz com que as células cancerosas passem por mudanças adaptativas muito profundas. Tais mudanças ocorrem,

provavelmente, nas rotas de sinalização e resultam em um fenótipo extremamente sensível aos efeitos do estrogênio: enquanto sua ação proliferativa só ocorre com concentrações muito inferiores à concentração fisiológica, verifica-se que concentrações normais ou altas aumentam a expressão de genes pró-apoptóticos e inibem genes pró-sobrevivência (LEWIS-WAMBI; JORDAN, 2009).

O mecanismo exato para este fenômeno não é conhecido ainda, mas há indicativos de pelo uma via possível de apoptose mediada por E2 em tumores: o mecanismo FasR/FasL. FasR é um receptor transmembranar da superfamília dos Fatores de Necrose Tumoral, e seu complementar é Fas-Ligante (FasL). Quando FasL se liga a FasR, forma-se um complexo de sinalização indutor de morte, que resulta por ativar a caspase, enzima que inicia o processo de apoptose.

Song et col. apud Lewis-Wambi e Jordan (2009) relataram que culturas de células tumorais privadas de estrogênio por longo período exibiram maior expressão de FasR que células cancerosas comuns, das quais derivavam. Diversos outros estudos mencionados por Lewis-Wambi tiveram a mesma conclusão, com a informação ainda de que tal mecanismo era dependente do ER- $\alpha$ . Além da expressão aumentada de FasR, há indícios ainda de que haja um ERE na região promotora do gene tradutor de FasL esteja localizado em um ERE. Diversos outros fatores de transcrição do FasL parecem também ter afinidade pelo E2, possibilitando uma expressão do gene por via independente de ligação ao ERE.

A administração de E2 é responsável ainda por uma via intracelular de indução da apoptose. Tal via envolve a regulação de diversas proteínas pró-apoptose, sendo o mecanismo ainda não compreendido completamente. O ponto principal deste mecanismo, porém, parece ser a liberação do citocromo c, resultando num déficit energético e na ativação das caspases 7 e 9, que iniciam uma outra via de morte celular programada (LEWIS-WAMBI; JORDAN, 2009)

Desta forma, com a maior expressão de FasR pelas células cancerosas, a expressão de FasL por uma destas células enviaria sinais de morte para suas células vizinhas. Além disto, as próprias células estariam recebendo sinais intrínsecos de apoptose. Ocorre assim uma reação em cadeia onde o tumor como um todo começa a sofrer apoptose. Porém, o estrogênio também induz o sinal de reprodução. É possível, portanto que o encolhimento observado nos experimentos acima não seja de eficácia máxima, mas seja a diferença entre o sinal de apoptose e o sinal de reprodução.

## 5. QUIMIOPREVENÇÃO

Quimioprevenção pode ser definida como a aplicação de agentes químicos naturais ou sintéticos para bloquear, reverter ou prevenir o surgimento de carcinomas invasivos (OLIVEIRA; ALDRIGUI; RINALDI, 2006). Trata-se, portanto, de um tipo de “quimioterapia preventiva” que é usada principalmente em grupos de alto risco. Esta estratégia possui diversos mecanismos de ação diferentes, que podem abranger desde a inibição de processos inflamatórios até a inibição da angiogênese realizada por tumores em desenvolvimento. Neste trabalho, ater-nos-emos às abordagens de controle do estrogênio.

### 5.1. MODULADORES SELETIVOS DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO

Os MSREs é um grupo de fármacos ligantes aos REs capazes de ativá-lo ou inibi-lo conforme as características do receptor alvo e do modulador utilizado (DEVITA; LAWRENCE; ROSEMBERG, 2008). Ou seja, têm função agonista ou antagonista nos diferentes tecidos do corpo. Eles são uma alternativa aos antiestrógenos esteroidais, ou antiestrógenos puros, que têm apenas função antagonista do estrogênio. Os moduladores seletivos permitem um tratamento específico, que atenda melhor às necessidades individuais de cada paciente.

A função antagonista do MSRE ocorre principalmente quando este compete com o E2 pelo sítio de ligação do RE. No caso do tamoxifeno, o MSRE mais utilizado e conhecido, após a ligação o modulador bloqueia alguns dos sítios de ligação de cofatores, impedindo a ativação completa do RE e impossibilitando a transcrição (MARCHIORI, 2012) (figura 4). Segundo Oliveira; Aldrighi e Rinaldi (2006), a administração do tamoxifeno ainda aumenta a concentração de globulinas carreadoras de hormônios sexuais, diminuindo assim a quantidade de estrogênio livre.

A seletividade da inibição proporcionada pelo modulador seletivo fornece as mesmas vantagens de um tratamento com antiestrógenos puros, em um tecido, enquanto oferece ainda as vantagens da ação agonista nos tecidos que se beneficiam desta, como é o caso do tecido ósseo. Como bem ressaltaram Oliveira, Aldrighi e Rinaldi (2006), o tamoxifeno apesar de diminuir as chances de desenvolvimento do câncer de mama, aumenta as de câncer de útero e de trombozes. Tais efeitos são corrigidos em gerações mais recentes de medicamentos, como no raloxifeno. Este, porém, não fornece proteção contra o câncer de mama não invasivo, o que traz mais complexidade à questão da escolha do tratamento.

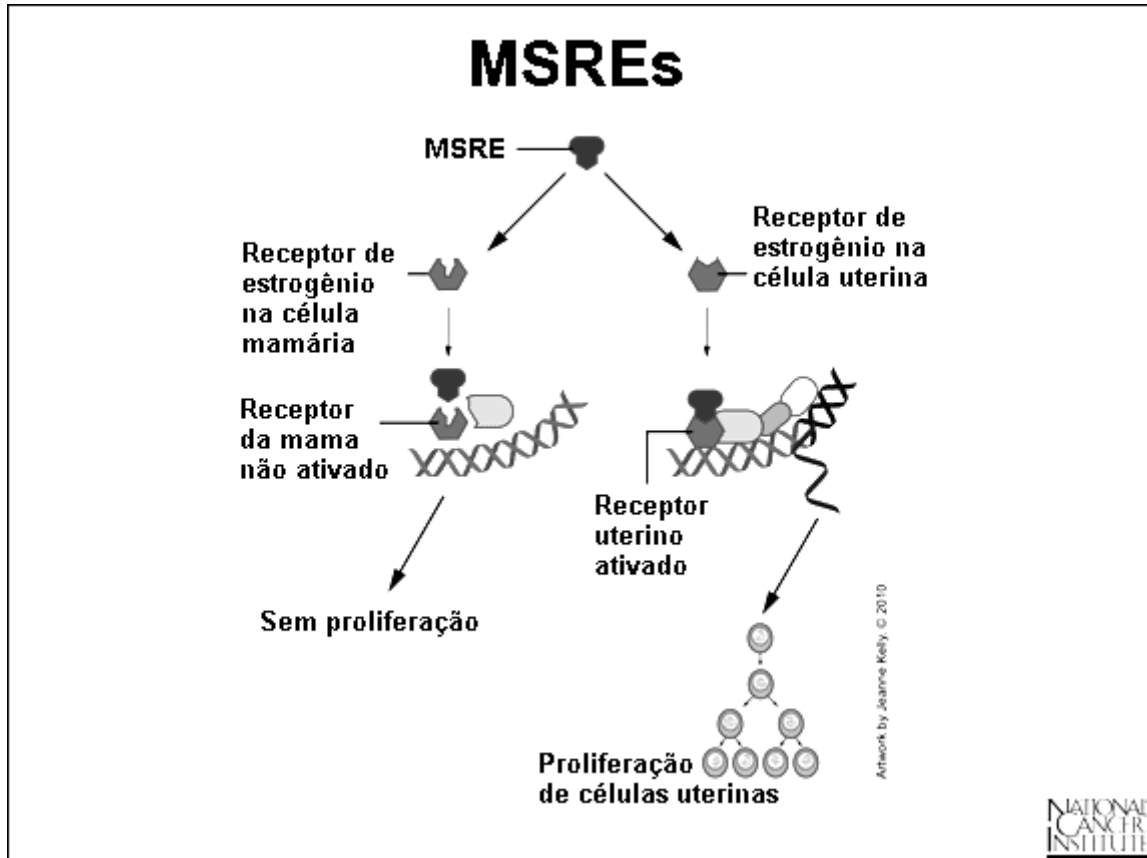


Figura 4 — Moduladores seletivos de receptor de estrogênio. No exemplo, a transcrição que induz a proliferação celular ocorre nos receptores do tecido uterino, mas não no tecido mamário.

Adaptado de: National Cancer Institute (sítio eletrônico, acesso em 15/11/2013).

## 5.2. INIBIDORES DA AROMATASE

A aromatase é uma enzima responsável pela síntese de estrogênio a partir de androgênios (Figura ). É presente principalmente nos tecidos periféricos, em especial o tecido adiposo. O uso de inibidores da aromatase (IA) é muito comum na quimioprevenção do câncer de mama, uma vez que se pode diminuir os níveis de estrogênio sistemicamente.

Seu uso é, porém, restrito a pacientes pós-menopáusicas, pois a diminuição do nível de estrogênio em mulheres ainda em período fértil promove regulação (*feedback*) positiva sobre a secreção de hormônio liberador de gonadotrofina, o que resulta numa maior atividade dos ovários na produção de estrogênio: um mecanismo homeostático de controle do nível de estrogênio sérico (OLIVEIRA, ALDRIGHI, RINALDI, 2006).

Do mesmo modo que o MSRE, o IA tem algumas contraindicações: a redução das quantidades totais de estrogênio parece intensificar os males da menopausa. Complicações musculoesqueléticas e fraturas se tornam mais frequente em mulheres que utilizam o medicamento (OLIVEIRA, ALDRIGHI, RINALDI, 2006). Em contrapartida, o uso deste em detrimento dos MSREs pode ser justificado por uma menor probabilidade de ocorrerem trombozes e câncer uterino, principalmente. Esse quadro nos leva de volta à questão da escolha da estratégia terapêutica, que deve ser estudada e desenvolvida caso a caso, uma vez que as necessidades e possibilidades podem divergir muito de um caso para outro.

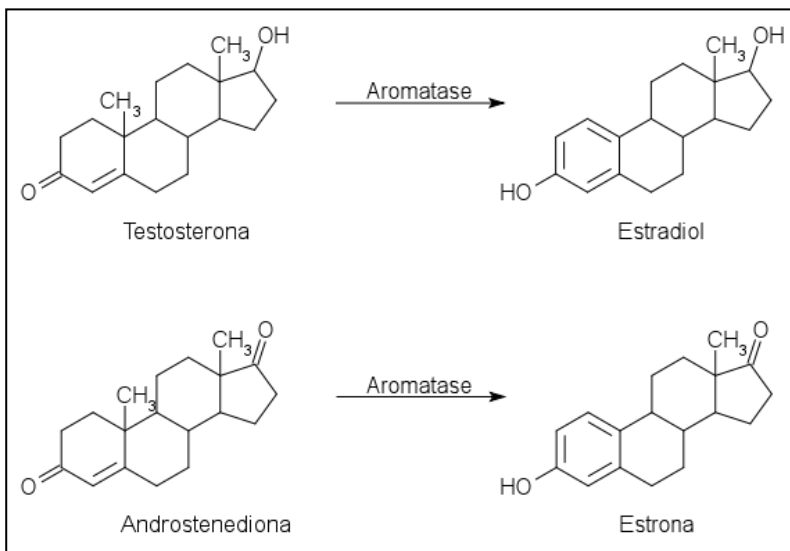


Figura 5 — Função da Aromatase. A aromatase também é chamada de estrogênio sintetase. Sua função é remover um dos grupos metil dos androgênios, convertendo-os posteriormente em estrogênios.

Fonte: o autor.

### 5.3. FITOESTROGÊNIOS

Fitoestrogênios são compostos fenólicos heterocíclicos com estrutura e função semelhantes ao estrogênio (ver figura), sendo encontrados em plantas. Alguns de seus principais representantes são as isoflavonas genisteína e daidzeína, presentes na soja (PADILHA; PINHEIRO, 2004).

As isoflavonas têm ação semelhante à dos MSRE. Apresentam efeito estrogênico (geralmente fraco) ou antiestrogênico dependendo das concentrações do hormônio no organismo, o que sugere efeito de competição pelo sítio de ligação dos RE. Elas também apresentaram algum efeito de IA, bem como potencialização do Fator de Crescimento Transformacional B, que inibe a passagem G1-S do ciclo celular (OLIVEIRA; ALDRIGHI, RINALDI, 2006), e ainda estão associadas à modificação do metabolismo estrogênico,

convertendo metabólitos ativos em outros menos ativos, e, semelhantemente ao tamoxifeno, parecem contribuir também para um aumento da quantidade de globulinas carreadoras de hormônio sexual (PADILHA; PINHEIRO, 2004).

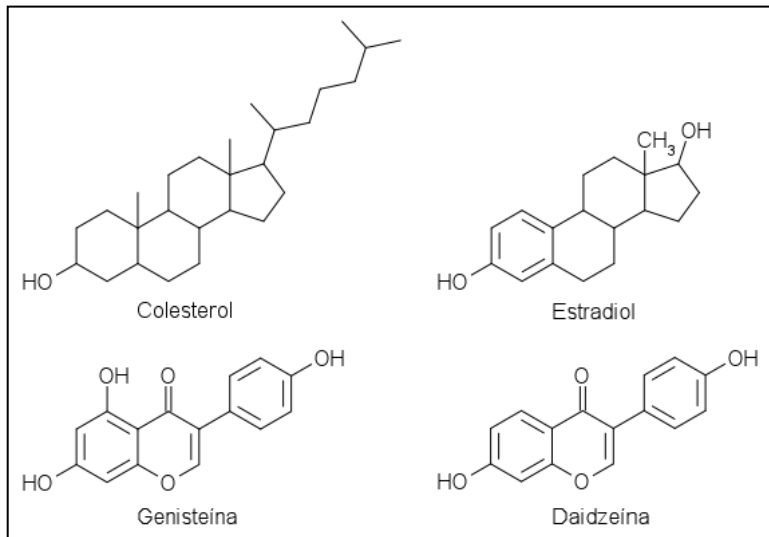


Figura 6 — Comparação entre estrogênios e fitoestrogênios. O estradiol é sintetizado a partir do colesterol. As isoflavonas genisteína e daidzeína têm estrutura semelhante ao estradiol e em função do contexto podem atuar tanto como agonistas ou antagonistas do estrogênio.

Fonte: o autor.

Este quadro apontaria para uma recomendação do consumo de soja, de seus derivados e de outras fontes de fitoestrogênios como método quimiopreventivo, porém não há ainda consenso nem dados conclusivos quanto seu efeito protetor. Há diversos estudos contraditórios que evidenciam tanto seu efeito agonista quanto o antagonista do estrogênio, bem como efeito inerte (OLIVEIRA; ALDRIGHI, RINALDI, 2006). O aparecimento do efeito protetor parece depender da concentração do fitoestrogênio administrado, do modo de administração, e da concomitância com outros tratamentos, uma vez que já se observou que fitoestrogênio tem ação antagonista do tamoxifeno (PADILHA; PINHEIRO, 2004).

Não há ainda, portanto, evidências que comprovem sua eficácia e justifiquem seu uso como quimiopreventivo, mas os fitoestrogênios se apresentam como uma valiosa possibilidade que demanda mais estudos e experiências. Caso seja comprovada sua eficácia na quimioprevenção, tornar-se-ia possível proteger do risco de câncer de mama diversas mulheres com medidas educacionais e econômicas de valorização do consumo de soja e seus derivados. É notória, também, alguma possível vantagem econômica para o país, dado que o Brasil está entre os maiores produtores de soja do mundo.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A capacidade adaptativa do câncer, ainda que seja restrita se comparada àquelas dos seres vivos em geral, traz a necessidade de repensar e reformular alguns conceitos. O primeiro deles é que o câncer, de modo análogo ao que é descrito por Alberts et al. (1997), surge em um contexto “ecológico”. Isto é, o tumor é mais que uma massa de células que perdeu certos controles proliferativos, mas trata-se de um ente biológico em si, não apenas uma anomalia ou disfunção de um determinado tecido.

O câncer é assim, um fenômeno que ocorre quando determinadas condições mínimas são atingidas, mas seu desenvolvimento e as causas específicas de seu surgimento podem variar sobre uma gama muito grande de possibilidades. Neste sentido, seu tratamento e principalmente sua prevenção devem ser igualmente “ecológicos”. Ou seja, devem atuar sobre todos os fatores que possivelmente contribuem para o surgimento e desenvolvimento da doença, justamente por ser impossível determinar a rota de desenvolvimento que um determinado tumor pode tomar.

Isto se dá porque que apesar dos diversos alvos moleculares possíveis, como os descritos neste trabalho, não se pode resumir o tratamento e prevenção do câncer de mama à ação sobre um único alvo, já que qualquer um destes não seria capaz de esgotar todas as possibilidades. Isto se torna ainda mais evidente quando se nota que os mecanismos e drogas mencionadas neste trabalho, por exemplo, são tão somente eficientes para o tratamento de tumores RE+, que tem características específicas bem distintas dos RE-. A abordagem sobre múltiplos alvos também seria inadequada, não só por uma possível interferência ou incompatibilidade entre duas drogas ou mais, mas principalmente pelo risco de sobrecarregar o organismo do paciente. Se pensarmos em termos de saúde pública, é inegável também que uma resposta puramente medicamentosa ao problema seria inviável devido a complicações logísticas (estocagem, transporte, armazenamento etc.) e financeiras (patentes, importação, produção etc.).

Assim, são necessárias abordagens mais integralistas, que atuem sobre o estilo de vida das pessoas. Isto é, para enfrentar o câncer, como uma doença multicausal e complexa em sua natureza, é necessária também uma estratégia multifacetada, que não se reduza a uma ação específica. Neste sentido, são medidas educativas que assumam a importância da prática de exercícios, da alimentação balanceada e rica em alimentos funcionais, da higiene pessoal, das

práticas sexuais, do estado psicológico do indivíduo, entre inúmeros outros fatores, que precisam ter prioridade para serem desenvolvidas e aprimoradas.

Conseqüentemente, o tratamento dos pacientes de câncer não pode ser realizado unicamente pelo médico oncologista, mas por um grupo de oncologistas, endocrinologistas, generalistas, farmacêuticos, nutricionistas, psicólogos, pedagogos, educadores físicos, enfim, toda uma equipe multiprofissional voltada para a promoção e proteção da saúde. Assim, utilizando as diversas estratégias possíveis quando necessário e conveniente, realizando revisões e servindo, sobretudo, de referência para o paciente, seria possível proporcionar um estilo de vida mais saudável e compatível com o tratamento, compreendendo-o de modo integral, reduzindo danos e aumentando sua qualidade de vida.

É importante ressaltar, é claro, que os estudos básicos e o desenvolvimento de medicamentos não podem ser deixados de lado. Além do processo de pesquisa ser longo e ter toda uma gama de complicações inerentes, há ainda a necessidade de termos medicamentos voltados à realidade brasileira e de baratearmos os mesmos para uso pelo Sistema Único de Saúde. Assim, apesar da prioridade que deve ser dada à logística e ao método de concepção e de tratamento do câncer, as pesquisas básica e aplicada têm um papel fundamental no desenvolvimento de novas possibilidades e estratégias, sendo essenciais até mesmo para aumentar a viabilidade das práticas já existentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

TEIXEIRA, Luiz A.; FONSECA, Cristina O. **De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2007. 172 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS – DATASUS (Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def/>>. Acesso em 24 nov. 2012)

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Coordenação Geral de Educação/INCA. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>>. Acesso em 24 nov. 2012)

DEVITA, Vincent T.; LAWRENCE, Theodore S.; ROSENBERG, Steven A. **DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology**. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 2v.

ALBERTS, Bruce et al. **Biologia Molecular da Célula**. Tradução de Amauri Braga Simonetti et al. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1997. 1294 p.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica**. Tradução de Charles Alfred Esbérard et al. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 1014 p.

MARCHIORI, Ana Carolina. **Efeitos do 17-estradiol e da laminina na regulação da expressão dos genes DDEF2 e PHLDA1 em linhagens de células derivadas de adenocarcinomas de mama MCF-7 e MDA-MB-231**. 2008. Dissertação (Mestrado em Oncologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-06052009-165120/>>. Acesso em 25 nov. 2012

CARMA, Maria C. N. S.; CORREIA, Maria I. T. D. A importância dos ácidos graxos ômega-3 no câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**. [S.l.], v 55, n. 3, p. 279-287, 2009. Disponível em: <[www.inca.gov.br/rbc/n\\_55/v03/pdf/83\\_revisao\\_literatura3.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_55/v03/pdf/83_revisao_literatura3.pdf)>. Acesso em 25 nov. 2012

MURAD, André M.; KATZ, Artur; **Oncologia: bases clínicas do tratamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 435 p.

LEAL, Jorge H. S.; CUBERO, Daniel; GIGLIO, Auro D.; Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura. **Revista Brasileira de Clínica Médica**. [S.l.], v 8, n. 4, p.338-343, 2010

STEPHENS, Frederick O.; AIGNER, Karl R. **Basics of Oncology**. New York: Springer, 2009. 375 p.

HUGGINS, Charles B. **Endocrine-induced regression of cancers**. [S.l.], 1966. Disponível em: <[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1966/huggins-lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1966/huggins-lecture.pdf)>. Acesso em: 11 dez. 2012.

MORI, Lincon Jo. **Efeitos morfológicos, histológicos e moleculares dos moduladores seletivos dos receptores de estrogênios tamoxifeno e raloxifeno na prevenção primária**

**de tumores mamários quimicamente induzidos em ratas.** 2007. Tese (Doutorado em Obstetrícia e Ginecologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5139/tde-19022009-132827/>>. Acesso em 25 nov. 2012

LEWIS-WAMBI, Joan S.; JORDAN, V. C.; **Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit?** [S.l.] 2009. Disponível em: <<http://breast-cancer-research.com/content/11/3/206>>. Acesso em 25 nov. 2012

OLIVEIRA, Vilmar Marques de; ALDRIGHI, José Mendes; RINALDI, José Francisco. Quimioprevenção do câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 52, n. 6, p. 453-459, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302006000600028](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302006000600028)>. Acesso em 17 ago. 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer.** 2 ed. rev. e atual. Rio de Janeiro, 2011. 128p. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc\\_do\\_cancer\\_2ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf)>. Acesso em 6 out. 2013.

SCHRAMM, Joyce Mendes de Andrade et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência & saúde coletiva**. Rio de Janeiro, v. 9, n. 4, p. 897-908, 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232004000400011](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232004000400011)>. Acesso em 02 nov. 2013.

AMENDOLA, Luís Cláudio Belo; VIEIRA, Roberto. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**. [S.l.], v.51, n. 4, p. 325-330, 2005. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_51/v04/pdf/revisao3.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_51/v04/pdf/revisao3.pdf)>. Acesso em 10 nov. 2013

PADILHA, Patrícia de Carvalho; PINHEIRO, Rosilene de Lima. O papel dos alimentos funcionais na Prevenção e Controle do Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**. [S.l.], v. 50, n. 3, p. 251-260, 2004. Disponível em: <[www.inca.gov.br/rbc/n\\_50/v03/pdf/REVISAO3.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_50/v03/pdf/REVISAO3.pdf)>. Acesso em 17 nov. 2013.