

Renato Ribeiro Nogueira Ferraz

Biólogo. Doutor em Ciências pela UNIFESP
renatoferraz@uninove.br

Eliene Lustosa Tavares Teruel

elieneuninove@ig.com.br

Carolina Alencar Nigro

caru_alencar@yahoo.com.br

Anderson Sena Barnabé

anderson@uninove.br

Francisco Sandro Menezes Rodrigues

sandromrodrigues@hotmail.com

João Victor Fornari Correio

joaovictor@uninove.br

COMPARAÇÃO ENTRE O USO ISOLADO E O USO COMBINADO DA GENISTEÍNA E DO TAMOXIFENO NA PREVENÇÃO E CONTROLE DO CÂNCER DE MAMA

RESUMO

Introdução: O câncer é uma enfermidade multicausal crônica, caracterizada pelo crescimento descontrolado de células que invadem tecidos e órgãos. O câncer de mama é a neoplasia mais frequente entre as mulheres, sendo a segunda patologia mais frequente em todo o mundo. O alimento funcional exerce ações protetoras para o bom funcionamento do organismo, e não somente para o enfoque nutricional. Esses alimentos podem ser utilizados com efeito preventivo por meio de múltiplos mecanismos de ação bloqueadora da carcinogênese. O uso de suplementos específicos, juntamente com alguns fármacos, pode reduzir ou até prevenir essa doença. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática com o intuito de comparar a suplementação da genisteína e do tamoxifeno em células humanas, na prevenção e controle de câncer de mama. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Bireme, Medline, PubMed e Lilacs, no período de dezembro de 2013 a março de 2014. **Resultados:** Foram utilizados 14 artigos relacionados ao tema abordado. **Conclusão:** Não foi possível identificar eficácia dos tratamentos avaliados com relação ao câncer de mama.

Palavras-Chave: Câncer de mama, Antioxidantes isoflavona, Genisteína e Tamoxifeno.

COMPARISON OF COMBINED OR ISOLATED USE OF GENISTEIN AND TAMOXIFEN IN PREVENTION AND CONTROL OF BREAST CANCER

ABSTRACT

Introduction: Cancer is a chronic multifactorial disease characterized by the uncontrolled growth of cells that invade tissues and organs. Breast cancer is the most common cancer among women, and the second most common disease worldwide. The functional food exerts protective actions for the proper functioning of the body, and not only for the nutritional approach. These foods can be used as preventive effect, with multiple mechanisms for blocking action of carcinogenesis. The use of specific supplements along with some drugs can reduce or even prevent this disease. **Objective:** To conduct a systematic review in order to compare the supplementation of genistein and tamoxifen on human cells, the prevention and control of breast cancer. A literature search was performed in the database Bireme, Medline, PubMed, lilacs, from December 2013 to March 2014. **Results:** 14 articles related to the topic addressed were used. **Conclusion:** According to studies it was not possible to separately or in combination to determine the effectiveness of the addition of genistein and tamoxifen drug for the prevention and control of disease.

Keywords: Breast cancer, Isoflavone Antioxidants Genistein and Tamoxifen

INTRODUÇÃO

A estratégia atual anticâncer tem contribuído para o aumento na sobrevivência de pacientes oncológicos. O câncer é uma enfermidade multicausal crônica, caracterizada pelo crescimento descontrolado de células que invadem tecidos e órgãos. Essa doença configura-se como um dos principais problemas de saúde pública mundial(1,2). Trata-se de uma doença crônico-degenerativa que afeta várias dimensões da vida humana e causa importante impacto econômico na sociedade, necessidade de tratamento especializado prolongado e oneroso(3,4).

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo. Sua incidência vem aumentando em decorrência da urbanização e da industrialização. A neoplasia maligna mamária é responsável por cerca de 20% dos casos de câncer e por 14% do total de mortes associadas a neoplasia entre mulheres(5). Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama destacam-se os aspectos ambientais, nos quais os fatores dietéticos são potencialmente importantes, representando cerca de 30% de suas causas(6,7).

Alimentos funcionais abrangem não somente seu enfoque nutricional, mas exercem ações protetoras para o bom funcionamento do organismo, além de ações metabólicas e fisiológicas que contribuem para a saúde e para a diminuição da mortalidade. Os agentes quimiopreventivos encontrados nos alimentos funcionais podem ser utilizados com efeito preventivo e com múltiplos mecanismos de ação como, por exemplo, bloqueando a carcinogênese(8,9).

Os alimentos à base de soja são ricos em precursores da daidzeína e de genisteína, que são fenóis heterocíclicos semelhante à estrutura do estrogênio(10,11). A genisteína possui várias funções biológicas que podem estar relacionadas à prevenção do câncer de mama. Compete com estrogênios em ligação R4 (receptor de estrogênio - ERs), e regula a expressão de genes regulados por estrogênios(12). Atua como inibidor de proteína tirosina quinase, inibe a atividade topoisomerase II do DNA, inibe a angiogênese, induz a apoptose de células de câncer de mama e diminui a expressão de receptor 2 do fator de crescimento da epiderme humana (HER2)(12,13).

O tamoxifeno (TAM) é um antagonista de estrogênios que bloqueia a atividade de estrogênio na maioria dos tecidos que são sensíveis ao estrogênio. Tamoxifeno (TAM) é atualmente o medicamento de primeira linha para o tratamento do câncer de mama em mulheres na pré e pós-menopausa. TAM é eficaz na prevenção de tumores de mama receptor de estrogênio (RE)(14,15).

Estudos demonstram que o tratamento em combinação da genisteína e TAM apresentou efeito inibidor sobre o crescimento de células RE e HER2 BT-474 de câncer mama humano in vitro(14,15). Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi comparar estudos que utilizaram a combinação da genisteína com o tamoxifeno em células humanas, na prevenção e controle de câncer de mama.

MÉTODOLOGIA

Uma revisão sistemática foi realizada nas bases Bireme, Medline, PubMed e Lilacs. A estratégia de busca utilizada foi: Cancer AND Antioxidants, Cancer AND isoflavone, Cancer AND genistein e Cancer AND Tamoxifen. O filtro foi utilizado na interface Advanced. Foram recuperados artigos seguindo os seguintes critérios de inclusão: textos integrais livres, tendo como fonte de estudos humanos, associando o uso da isoflavona e o tamoxifeno no tratamento de câncer de mama. Devido ao baixo número de artigos retornados na busca, não foi utilizado critério relacionado à data de publicação.

RESULTADOS

Segundo Chou e colaboradores(12), em um estudo realizado com células humanas in vitro, foi realizada uma pesquisa comparando o uso do suplemento de genisteína e do TAM no tratamento de câncer de mama. A pesquisa foi realizada por um período de 3 dias, e repetido pelo menos duas vezes. Observou-se que, quando os suplementos foram avaliados separadamente, não houve inibição do crescimento do tumor. Porém, a combinação da genisteína com TAM em doses mais levadas gerou inibição do crescimento do tumor. No estudo, os pesquisadores observaram que a genisteína ou TAM apresentaram redução do tumor na síndrome do câncer de mama hereditário (BRCA), embora seu efeito separadamente não tenha revelado melhores resultados.

Talalay e colaboradores(13), semearam células cancerosas humanas em dois frascos de cultura. As células foram tratadas com diferentes doses de TAM e / ou genisteína, e em diferentes tempos (48, 72, e 96h). Todos os ensaios realizados foram triplicados e os experimentos foram replicados pelo menos uma vez. Foi avaliado o efeito do TAM e genisteína sozinhos ou em combinação, sobre o crescimento de células BT-474. O tratamento realizado

COMPARAÇÃO ENTRE O USO ISOLADO E O USO COMBINADO DA GENISTEÍNA E DO TAMOXIFENO NA PREVENÇÃO E CONTROLE DO CÂNCER DE MAMA

somente com a genisteína demonstrou inibição do crescimento das células BT -747. O TAM sozinho também inibiu o crescimento de células BT-474, porém o seu efeito inibitório de crescimento de células BT-474 foi menor do que de outras linhas de células sensíveis a TAM como adenocarcinoma de mama humano (MCF-7). O tratamento combinado de genisteína e TAM mostrou ser mais eficaz na inibição do crescimento, quando comparados isoladamente. O tratamento de células BT-474 com genisteína reduziu significativamente o crescimento celular em 96%. Os pesquisadores concluíram que a combinação da genisteína com TAM demonstrou melhor desempenho na inibição do tumor, quando comparados isoladamente.

Xiaohu e colaboradores(14) utilizaram 8.000 células em placas de 100mm, que foram divididas em 8 placas e tratadas com concentrações de 5 e 10ml de TAM, e incubadas por 6 dias; para o teste com genisteína foram utilizadas 500 células divididas em 6 placas, que foram tratadas nas mesmas concentrações descritas para o TAM, mantidas incubadas por 14 dias e com troca dos meios de cultura a cada 5 dias. Ao final dos estudos concluiu-se que a genisteína utilizada isoladamente em concentração baixa não induziu efeitos dignos de nota. Na concentração maior houve uma redução do tumor quando comparado ao uso isolado de TAM. O uso combinado das duas substâncias prejudicou a eficácia do TAM.

SÍNTESE DE EVIDÊNCIA

Ainda não é possível afirmar qual é a melhor forma de tratamento no câncer de mama, se o uso de TAM, de genisteína ou de ambos. Portanto, há necessidade da realização de mais estudos controlados sobre o tema para que se possa determinar a eficácia isolada ou combinada do suplemento genisteína e do fármaco tamoxifeno na prevenção e controle do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. Nahas EAP, Almeida BR, Buttros DAB, Vespoli HDL, Uemura G, Naras-Neto J. Metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Rev. Bras. Ginecologia Obstetria*. 2012; 34(12): 555-62.
2. Cabral CM, Gruezo ND. Calcium and Vitamin D Intake and Colorectal Cancer Risk: a Bibliographic Review. *Rev. Bras. de cancerologia*. 2010; 56(2): 259-266.
3. Rodrigues JSM, Ferreira NMLA. Cancer Epidemiological Profile Characterization in a Countryside City in the State of São Paulo: Knowledge for Action. *Rev. Bras. de cancerologia*. 2010; 56(4): 431-441.
4. Garofolo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ, Toddei JAAC, Sigulem DM. Diet and cancer: An epidemiological view. *Rev. Nutrição*. 2004; 17(4): 491-505.
5. Inumaru LE, Silveira EA, Naves MMV. Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review. *Rev. Saúde Pública*. 2011; 27(7): 1259-1270.
6. Padilha PC, Pinheiro RL. The Role of Functional Foods on Prevention and Control of the Breast cancer. *Rev. Brasileira de cancerologia*. 2004; 50(3): 251-260.
7. Privat M, Aubel C, Arnould S, Communal Y, Ferreira M, Bignon YJ. Breast cancer cell response to genistein is conditioned by BRCA1 mutations. *Rev. Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009; 379: 758-789.
8. Silva IMC, Sá EQC. Functional foods: a gerontological approach. *Rev. Bras. Clin. Med*. 2012; 10(1): 24-8.
9. Esteves EA, Monteiro JBR. Beneficial effects of soy isoflavones on chronic diseases. *Rev. Nutri*. 2014(1): 43-52.
10. Rocha MC, Oliveira JAV, Constantino DHJ. Efeito do tratamento com isoflavona no crescimento do tumor sólido de ehrlich. *Univers. Bauru*. 2005; 24(3): 393-401.
11. Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, Soda M, et al. Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki. *Japan. Rev. British Journal of Cancer*. 1999; 81(7): 1248-1256.

12. Bouker KB, Clarke LH. Genistein: Does It Prevent or Promote Breast Cancer. Rev. Department of Oncology, Georgetown University, Washington. 2000; 108: 707-708.
13. Mai Z, Blackburn GL, Zhou JR. Soy phytochemicals synergistically enhance the preventive effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast carcinoma in mice. Rev: Carcinogenesis. 2007; 28(6): 1217-1223.
14. Mai Z, Blackburn GL, Zhou JR. Genistein sensitizes inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen receptor-positive and HER2-overexpressing human breast cancer cells. Rev. Mol. Carcinog. 2007; 46(7): 534-542.
15. Yang X, Yang S, McKimmey C, Lui B, Edgerton SM, Bales W et al. Genistein induces enhanced growth promotion in ER-positive/erbB-2-overexpressing breast cancers by ER-erbB-2 cross talk and p27/kip1 down regulation. Rev Carcinogenesis. 2010; 31(4): 695-702.