

ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE

Melhora ou prejudica a expectativa de vida dos pacientes com câncer?

Diogo Arantes de Britto Pereira e Paulo Roberto Martins Queiroz – Faculdade Anhanguera de Brasília

RESUMO: Este trabalho foi uma revisão bibliográfica baseada em uma análise reflexiva de conteúdos associados ao uso de medicamentos contendo Agentes Estimuladores de Eritropoetina para pacientes com câncer. Foi observado que todos os artigos estudados analisaram o impacto negativo do uso da Eritropoetina (EPO) para o tratamento do câncer. Receptores de EPO (EpoR) têm sido detectados em muitas células e tecidos diferentes. O mesmo receptor de EPO existente nas células humanas para a produção de eritrócitos, também se encontra nas células cancerígenas. O tratamento com EPO não só ajudou no desenvolvimento das células cancerígenas, como também, desenvolveu uma camada de proteção anti-apoptose nessas células. Existe uma enorme guerra entre os pesquisadores e as grandes empresas que fabricam esses medicamentos. Essas empresas defendem severamente que o seu uso não é arriscado para a saúde do paciente e arrecadam bilhões de dólares anualmente com a sua venda.

ABSTRACT: This work was a literature review based on a reflective analysis of content associated with the use of medicines containing Erythropoietin Stimulating Agents for patients with cancer. It was observed that all the articles studied analyzed the negative impact of the use of Erythropoietin (EPO) for the treatment of cancer. EPO receptors (EPOr) have been detected in many different cells and tissues. The same existing EPO receptor in human cells for the production of red blood cells, is also found in cancer cells. Treatment with EPO not only helped in the development of cancer cells, but also developed a anti-apoptose layer of protection in those cells. There is a huge war between researchers and large enterprises that manufacture these drugs. These companies argue severely that its use is not risky for the health of the patient and pocketing billions of dollars annually with their sale.

PALAVRAS-CHAVE:
eritropoetina humana
recombinante; eritropoetina;
receptores de eritropoetina; câncer.

KEYWORDS:
recombinant human erythropoietin;
erythropoietin; erythropoietin
receptors; cancer.

Artigo Original
Recebido em: 06/09/2012
Avaliado em: 28/09/2012
Publicado em: 14/05/2014

Publicação
Anhanguera Educacional Ltda.

Coordenação
Instituto de Pesquisas Aplicadas e
Desenvolvimento Educacional - IPADE

Correspondência
Sistema Anhanguera de
Revistas Eletrônicas - SARE
rc.ipade@anhanguera.com

1. INTRODUÇÃO

A partir dos avanços da ciência, sabe-se da existência de vários tipos diferentes de câncer que podem acometer os indivíduos. Muitos pacientes com câncer sofrem também de anemia, pois está relacionada a uma das conseqüências que essa doença traz, aumentando o nível de estresse e debilidade do paciente. É altamente recomendado que pacientes com câncer passem por sessões de quimioterapia para impedir o crescimento acelerado das células cancerígenas. Essas sessões inibem o crescimento das células tumorais e também reduzem a energia e a qualidade de vida do paciente. Com esse problema em questão, foi clonado o gene da eritropoetina (EPO) que é um hormônio glicoprotéico que estimula a produção de eritrócitos.

A eritropoetina humana recombinante (rHuEPO) é agora amplamente utilizada em pacientes com câncer, uma vez que, aumenta o hematócrito, diminui a necessidade de transfusão de sangue e melhora a qualidade de vida do paciente. A EPO tem efeitos pleiotrópicos sobre o corpo bem além da manutenção da massa de glóbulos vermelhos, entretanto os mecanismos envolvidos no alívio da fadiga e na melhora da qualidade de vida em pacientes com câncer são mal compreendidos (LAPPIN et al., 2002).

Receptores de EPO (EpoR) têm sido detectados em muitas células de diferentes tecidos, fornecendo evidências para as funções autócrina, parácrina e endócrinas da EPO. Esse hormônio pode ter um papel generalizado como agente anti-apoptótico que está associado com aumento do tônus muscular. A recente descoberta de Epo-Rs no tumor de mama levanta questões importantes sobre os possíveis efeitos de doses farmacológicas de rHuEPO em células tumorais. Também sugere que os receptores poderiam fornecer um alvo útil para drogas ligadas a EPO (LAPPIN et al., 2002).

Estudos analisados por vários pesquisadores (ACS et al., 2001; JEONG et al., 2009) identificaram que o mesmo receptor de EPO existente nas células humanas para a produção de eritrócitos, também se encontra nas células cancerígenas. Ou seja, quanto mais EPO, mais eritrócitos o corpo irá produzir e mais rápido as células cancerígenas se desenvolverão.

O objetivo desse trabalho foi analisar as diferentes conseqüências que advêm do uso da Eritropoetina Humana Recombinante (rhuEPO) no tratamento de pacientes com câncer.

2. METODOLOGIA

Este projeto foi uma revisão bibliográfica baseada em uma análise reflexiva de conteúdos associados ao uso da Eritropoetina. Foram utilizados para a realização desse projeto, livros para pesquisa obtidos de acervos de bibliotecas de várias instituições, tais como, da Faculdade Anhanguera de Brasília (FAB), Universidade Católica de Brasília (UCB) e da Biblioteca da Universidade de Brasília (UnB). Estas referências serviram como apoio para o

desenvolvimento do projeto.

Foram selecionados vários artigos científicos para análise obtidos de bases de dados como, por exemplo, Scielo, Bireme, Science Direct e Portal de Periódicos da CAPES.

O método utilizado para essa pesquisa foi a revisão bibliográfica.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Dentre os diversos artigos publicados a respeito do assunto, entre eles, Lester et al. (2005), Feldman et al. (2006), Foley (2008) e Hamadmad; Hohl (2008), foram identificadas as vantagens e desvantagens dos medicamentos que possuem a rhuEPO ou seus derivados como a epoetina e a darbepoetina na medicação de pacientes hospitalizados e na evolução de processos tumorais.

A Eritropoetina ou EPO é um Hormônio Glicoprotéico produzido nos rins e fígado dos seres humanos e demais animais, cuja função principal é de regular a eritropoese, nome que se dá a produção de células vermelhas do sangue, as hemácias (BENTO; DAMASCENO; NETO, 2003).

Quanto às denominações irão variar de acordo com a obtenção da droga, sendo os mais conhecidos: Eritropoetina, Alfaepoetina, Deltaepoetina, Eritropoetina Humana Recombinante, Epo ou, RhuEpo.

A EPO é muito utilizada no aumento do desempenho de atletas, uma vez que, aumenta o nível dos glóbulos vermelhos no sangue, melhorando assim a troca de oxigênio e elevando a resistência ao exercício físico, além de aliviar a fadiga. A EPO ou Eritropoetina é muito utilizada para o tratamento das diversas formas de anemias, preparos cirúrgicos em que há grandes perdas sanguíneas, reposição dos níveis hematológicos no pós-cirúrgico, tratamento de doenças crônicas, como a hepatite, tratamentos oncológicos, insuficiência renal crônica, doenças hematológicas, cânceres, tumores sólidos, linfomas, mieloma múltiplo, programas de transfusão autóloga (transfusão efetuada com sangue do próprio indivíduo, coletado e conservado em data anterior), cirurgia ortopédica programada (Fundação Oswaldo Cruz, 2011).

A eritropoetina é secretada essencialmente pelo córtex renal (aproximadamente 90% da produção). A produção de eritropoetina é estimulada pela diminuição de oxigênio nas artérias renais. A queda da pressão parcial de oxigênio (pessoas que vivem nas altitudes), a diminuição do número de glóbulos vermelhos causada por uma hemorragia ou por uma destruição excessiva, o aumento da necessidade de oxigênio pelos tecidos levam a uma secreção de eritropoetina. Ao contrário, o excesso de oxigênio nos tecidos diminui a sua secreção (Fundação Oswaldo Cruz, 2011).

Entre os anos 2000 e 2011, foram feitos vários estudos demonstrando que o uso de EPO em pacientes com câncer é preocupante. Muitos artigos, entre eles, Batra et al. (2003), Yasuda et al. (2003), Peleanou (2007) e Rizzo et al. (2008) mostraram que o tratamento com EPO não só ajudou no desenvolvimento das células cancerígenas, como também, desenvolveu uma camada de proteção anti-apoptose nessas células.

No artigo de Bohlius et al. (2009) foram verificados os resultados adquiridos nas pesquisas de vários testes possíveis com um número elevado de pacientes com câncer. E, desses resultados, descobriram que o uso da eritropoetina traz mais riscos ao paciente do que beneficia a sua saúde. A taxa de mortalidade para aqueles que utilizam medicamentos com EPO ou um de seus derivados aumentou muito se comparado com outros pacientes usando outros tipos de medicamentos. Tratamento com agentes estimuladores da eritropoese em pacientes com câncer demonstrou maior mortalidade durante o período de estudo ativo com diminuição global. Foram analisados 13.933 pacientes com câncer em 53 ensaios. Desses, 1.530 pacientes morreram durante o período de estudo ativo e o restante agravou-se consideravelmente. As células cancerígenas aumentaram e, apesar do paciente sentir um breve alívio e melhora na qualidade de vida, essas células cancerígenas adquiriram resistência contra a quimioterapia e outros fármacos.

Esses estudos resultaram em algumas reuniões do Comitê Auxiliar de Medicamentos Oncológicos (ODAC) e da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) nos Estados Unidos. São as duas maiores organizações quando se trata de oncologia e de medicamentos. De acordo com as orientações disponíveis em seu sítio de internet, a FDA (2007; 2010) exige que todos os medicamentos chamados Agentes Estimulantes da Eritropoese (AES) que são prescritos e utilizados em um programa de gerenciamento de risco conhecido como avaliação de riscos e estratégia de mitigação (REMS), devem ter a garantia e a segurança da sua utilização. Os AES que fazem parte da REMS são comercializados pelos nomes de Epopgen, Procrit e Aranesp. Como parte da REMS, um Guia de Medicação explicando os riscos e benefícios dos AES devem ser fornecidos para todos os pacientes que recebem esse tipo de medicamento.

Além disso, a FDA (2007; 2010) exige que a Amgen, fabricante desses produtos, desenvolva um programa de gerenciamento de risco, devido aos seus estudos mostrarem que as AES podem aumentar os riscos de crescimento de um tumor e encurtar a sobrevivência em pacientes com câncer. A Amgen foi obrigada a desenvolver um informativo para auxiliar os profissionais de saúde que prescrevem AES para pacientes com câncer. Deverá também garantir que apenas os hospitais e profissionais de saúde que se inscreveram e completaram o curso de formação poderão prescrever os AES para pacientes com câncer. E deverão supervisionar e monitorar esse curso e garantir que hospitais e profissionais de saúde estão seguindo corretamente as diretrizes.

Ainda, em seu sítio de internet, a FDA (2007; 2010), os Agentes Estimulantes da Eritropoese estimulam a medula óssea a produzir glóbulos vermelhos. Eles são aprovados para o tratamento da anemia (baixa de glóbulos vermelhos), resultante da insuficiência renal crônica ou da quimioterapia e de certos tratamentos para Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e, também, para reduzir o número de transfusões de sangue durante e após certas cirurgias de grande porte. Também mostram que as AES podem aumentar o risco de ataque cardíaco, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou coágulos de sangue nos pacientes.

O site aconselha que os pacientes com câncer e que irão utilizar os AES deverão

compreender os riscos associados com o uso de AES, que incluem: crescimento de tumores mais rapidamente; morte precoce; desenvolvimento de coágulos de sangue; problemas cardíacos graves, como um ataque cardíaco, insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral; ler o Guia de Medicação para compreender os benefícios e riscos do uso de uma ESA; conversar com seu médico a respeito de quaisquer dúvidas que possam ter sobre o uso de AES; e estar ciente de que eles deverão assinar um termo de reconhecimento dizendo que os mesmos conversaram com seus profissionais de saúde a respeito dos riscos dos AES. Este formulário deve ser assinado antes que os pacientes comecem o tratamento com um AES.

Nos estudos de Lappin et al. (2007) ressaltou que o FDA tem preocupações adicionais sobre os potenciais efeitos adversos de agentes estimuladores da eritropoiese (ESA's) no câncer de pacientes anêmicos que não estão recebendo quimioterapia. A advertência foi emitida após análise completa de um investigador que estudou 989 pacientes com cânceres de cabeça e pescoço para receber darbepoetina alfa (Aranesp; Amgen, Thousand Oaks, CA) ou placebo (fármaco ou procedimento inerte que apresenta efeitos terapêuticos devido aos efeitos fisiológicos da crença do paciente). Os pacientes incluídos no estudo estavam anêmicos e não foram submetidos à quimioterapia. Os dados do estudo mostraram que a darbepoetina alfa foi associada a uma mortalidade maior do que com o placebo. Além disso, darbepoetina alfa não reduziu a necessidade de transfusão de sangue.

Portanto, uma avaliação da eficácia e os efeitos nocivos dos Agentes Estimuladores da Eritropoiese em pacientes com câncer seria útil. Como não há evidência de diferenças clinicamente relevantes entre a eritropoetina e seus derivados (epoetina e darbepoetina), estes agentes serão coletivamente referidos como agentes estimuladores da eritropoiese (AGARWAL; GORDEUK; PRCHAL, 2007).

A EPO, principal regulador da eritropoiese e de seu receptor (EpoR), também expressa sua ação em tecidos não eritrócitos, incluindo tumores. Shi et al. (2010) destaca que os potenciais efeitos adversos dos agentes estimuladores de eritropoiese quando usado para tratar o câncer relacionado à anemia, aumenta o crescimento do tumor.

A publicação na revista americana NATURE MEDICINE do autor Brower (2003) relatou que um dos agravantes sobre as conhecidas grandes empresas que comercializam mundialmente a EPO (Hoffman-La Roche, Johnson & Johnson e Amgen, por exemplo) e que vendem cerca de três bilhões de dólares por ano em medicamentos contendo a Epo ou um dos seus derivados para pacientes com câncer. Eles defendem fielmente que a EPO é segura para ser usada em qualquer nível de câncer.

Milhares de medicamentos são fabricados anualmente e autorizados por organizações governamentais. Porém, em longo prazo, há um risco enorme desses medicamentos serem maléficos para as pessoas. Será de extrema importância que o pesquisador seja capaz de testar, demonstrar e comprovar que alguns medicamentos oferecem maiores riscos para a saúde do paciente do que o benefício em si. Por meio de pesquisas, poderá avaliar se os medicamentos adotados como padrão para determinadas doenças nem sempre são os mais adequados, apresentando contra-indicações e efeitos adversos na saúde do paciente. Ele ainda deverá ser capaz de avaliar até que ponto os resultados do uso de medicamentos

contendo eritropoetina, darbepoietina e epoetina-alfa irão afetar a saúde dos pacientes com câncer.

Brower (2003) também publicou na revista *NATURE MEDICINE*, o que talvez nenhum outro pesquisador tivesse coragem de fazer. Ele relatou exatamente que os efeitos da eritropoetina no tratamento de pacientes com câncer tinham tantos resultados negativos que deveriam parar de fornecer medicamentos que continham derivados dela. Ele ainda afirmou que várias empresas que vendiam tal medicamento lucravam bilhões por ano e as empresas provavam que a EPO não surtia nenhum efeito contra-indicativo nos pacientes e, muito pelo contrário, auxiliava na prevenção da transfusão de sangue e aliviava a fadiga.

A partir disso, vários pesquisadores de países diferentes resolveram estudar os efeitos nocivos da EPO. Brower (2003) ainda ressaltou que os ensaios clínicos da Johnson & Johnson sobre o câncer de mama em pacientes foram interrompidos precocemente quando os pesquisadores descobriram uma maior taxa de mortalidade no grupo de EPO do que nos outros grupos. Mais recentemente, outro ensaio clínico feito pela empresa Hoffman-La Roche encontrou efeitos adversos da epoetina beta no câncer de cabeça e de garganta em pacientes. Todos eles relacionados com pacientes anêmicos e com a sobrevivência dos mesmos. Embora os resultados de seus experimentos não garantam o uso de seus medicamentos contendo EPO, eles afirmam que são seguros.

O artigo escrito por Tonelli et al. (2009) explica que a anemia relacionada ao câncer pode ser devida ao próprio câncer ou pode ser uma complicação da quimioterapia. Como a anemia está associada a efeitos adversos clínicos resultantes em pessoas com câncer, incluindo a qualidade comprometida de vida e sobrevida diminuída, o tratamento com AES tem sido amplamente utilizado. Estes agentes são caros e estudos recentes sugerem que a sua utilização nesses pacientes pode estar associada com o risco aumentado de eventos adversos, como tromboembolismo e doenças renais crônicas. No entanto, a sua segurança e eficácia é controversa.

O autor anteriormente citado fez uma revisão sistemática da eficácia clínica e danos desses agentes em adultos com anemia relacionada ao câncer ou quimioterapia utilizando métodos aceitos para pesquisas bibliográficas, seleção de artigos, extração de dados e avaliação da qualidade. Foram incluídos ensaios clínicos diversos envolvendo adultos anêmicos com câncer. Ele comparou o uso de agentes estimuladores da eritropoiese com o não uso da mesma e foram avaliados os resultados clínicos (mortalidade por qualquer causa, eventos cardiovasculares e hipertensão, qualidade de vida, transfusões de sangue e resposta do tumor) e danos (graves eventos adversos). A mortalidade por todas as causas durante o tratamento foi significativamente maior no grupo que recebeu a terapia dos agentes estimulantes de eritropoiese do que no grupo controle. O uso desses estimulantes conduziu a melhoria clinicamente detectável na doença e na qualidade de vida. Eles também reduziram o uso de transfusões de sangue. No entanto, levaram a um aumento do risco de trombose e de morte. As descobertas no artigo do Tonelli et al. (2009) sugerem que essa terapia não pode ser usada rotineiramente como uma alternativa à transfusão de sangue em pacientes com anemia relacionada ao câncer.

Sinclair et al. (2007) descreve que existem muitas preocupações de segurança em torno do uso de eritropoetina humana recombinante (EPO) para tratar a anemia em pacientes com câncer. Foram levantadas hipóteses depois de estudarem um resultado que piorou a sobrevida em pacientes que receberam EPO em comparação com pacientes que receberam placebo. Embora esses resultados contrariem estudos clínicos anteriores feitos pela empresa Hoffman La Roche que mostraram não haver diferença na sobrevivência para pacientes com câncer que receberam agentes estimuladores da eritropoiese (AES), alguns investigadores sugerem um papel importante para as AES na promoção do crescimento do tumor por meio de estimulação de receptores de EPO (EpoR) expresso em tumores, estimulação e formação de vasos do tumor e estimulação da oxigenação do tumor. No entanto, essas conclusões foram contestadas por causa da falta de correlação entre dados *in vitro* e nos achados *in vivo* em modelos animais de tumores. Neste artigo, os autores revisaram a biologia do EpoR.

O artigo de Shi et al. (2010) explica que a eritropoetina (EPO) é um hormônio produzido pelo rim em resposta à hipoxia e age por meio da sua ligação ao seu receptor (EpoR) para acionar a sinalização de cascatas de transdução de sinais que resultam em proliferação, diferenciação e sobrevida dos precursores eritróides. Após a detecção da expressão da EPO e do seu receptor em vários tipos de células, tornou-se claro que a EPO tenha efeitos pleiotrópicos que se estendem bem além da manutenção da massa de células vermelhas.

Nos últimos anos, vários pesquisadores como, por exemplo, Arcasoy et al. (2005), H Henke; Verma; Acs (2006), Henke et al. (2006), Ragione et al. (2007) e Sinclair et al. (2007) documentaram a presença de expressão do EpoR em numerosas linhagens de células tumorais e carcinomas. O tratamento com rhuEPO melhorou a qualidade de vida de milhões de pacientes com anemia, especialmente aqueles com doença renal crônica. Mais recentemente, as AES tem sido usadas para tratar a anemia relacionada ao câncer.

O tumor benigno não-invasivo de ratos da linhagem 37 de células mamárias foi usado como um modelo. O uso de EPO levou ao rápido crescimento de células tumorais. Estes dados mostram que a EPO induz alterações fenotípicas no comportamento de linhas de células de câncer de mama.

Westenfelder; Baranowski (2000) relataram que o ser humano sadio e rato expressam identidade de receptores para eritropoietina (Epo-r) nas suas células tubulares. Por meio desses receptores, a EPO estimula a mitogênese, aumento do número de células por mitose. Esse estudo examinou se a EPO poderia provocar tal resposta proliferativa e, assim, ativar potencialmente as células de carcinoma renal de células humanas (RCC). Amostras foram triadas de pacientes com RCC, bem como de células humanas e de adenocarcinoma renal de ratos para a expressão de EPO-R. As células foram testadas para a resposta de ligação específica de EPO e mitogenicidade. Os autores conseguiram demonstrar que os resultados acima citados são idênticos às células humanas. Esses dados foram os primeiros a identificar que carcinomas em células renais humanas expressam receptores de EPO e que a ativação do receptor estimula a proliferação dos mesmos. Se esses efeitos mitogênicos da EPO também estão atuando em pacientes com carcinoma, o tratamento com a EPO pode potencialmente acelerar a proliferação de doenças malignas renocelulares.

Segundo Jeong et al. (2009) os receptores da eritropoetina foram identificados em vários cânceres incluindo os de câncer de próstata. O estado funcional desses receptores de Eritropoetina extra-hematopoiética continua a ser uma questão de discussão. A publicação de vários importantes ensaios clínicos sugerindo um efeito direto da eritropoetina no crescimento e sobrevivência dos tumores primários acrescenta ainda mais a importância para a questão de saber se os receptores de eritropoetina nas células cancerosas são funcionais. Esse artigo relatou que as linhagens celulares e células primárias do câncer de próstata expressam os receptores da eritropoetina e respondem ao aumento da proliferação celular e da fosforilação da STAT5.

Eles agora demonstram que as linhagens de células de câncer de próstata expressam tanto o gene da EPO quanto da eritropoetina biologicamente ativos. A co-expressão do receptor funcional e dos ligantes nas células biologicamente ativas levou a hipótese de um mecanismo autócrino-parácrino impulsionado pela eritropoetina endógena que pode modular o crescimento e progressão do câncer de próstata.

Para testar essa hipótese os pesquisadores têm estudado, de forma independente, o receptor de Eritropoetina e a eritropoetina em células de câncer de próstata. Os dados desse artigo sugerem que a regulação coordenada da eritropoetina funcional e do receptor de eritropoetina nas células de câncer de próstata podem ser essenciais para o crescimento e progressão de câncer de próstata.

O artigo do autor Steensma; Loprinzi (2005) evidenciou que um estudo adequado com um grupo de pacientes com câncer levaria a um longo caminho para responder a importante questão se a terapia com eritropoetina melhora a sobrevida, se é prejudicial, ou se não tem efeito sobre a expectativa de vida. Provavelmente, não é necessário um ensaio clínico de pacientes com um tipo de tumor, estágios e prognósticos idênticos, desde que bem reconhecidas as características gerais. Além disso, há variação do distinto comportamento biológico da eritropoetina em várias hemoglobinas. Infelizmente, dado os lucros que são colhidos da terapêutica com eritropoetina, anos de alta venda direta ao consumidor, publicidade e o grande conforto que os clínicos têm desenvolvido com o uso desta classe de drogas, pode ser extraordinariamente difícil conseguir pacientes para tais testes.

Como foram estudados diversos artigos, alguns se destacaram pelo método utilizado para encontrar diversos mecanismos de ação da Epo. Por exemplo, no artigo de Sytkowski, publicado em Julho de 2007 explicou que durante décadas, a percepção da EPO ficou focada em seu papel na eritropoiese. Neste sistema, a Epo liga-se a dois receptores idênticos (EpoR) ativando várias vias de sinalização intracelular, incluindo Janus quinase 2-transdutor de sinal e ativador de transcrição cinco (JAK2-STAT5), fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K), proteína quinase C (PKC) e Ras-Raf-MEK (mitose ativado ou proteína de sinal extracelular regulada pela quinase quinase) - ERK (sinal extracelular regulado pela proteína quinase).

As proteínas STAT5 são responsáveis pela transdução de sinais intermediários que são

dependentes de eritropoetina. Elas desempenham um papel importante na sobrevivência da célula cancerígena e na sua progressão. Portanto, foram examinadas a fosforilação da STAT5 em células de câncer em resposta à estimulação da Epo. Demonstrou-se que a estimulação da Epo humana nas células de câncer provoca a fosforilação de STAT5 e isso pode ter um significado especial. Os resultados da fosforilação do STAT5 resulta na sua dimerização e translocação para o núcleo onde ativa a transcrição de vários genes e atua como proteína anti-apoptótica (FELDMAN et al., 2006).

O caminho da PI3K via Akt (quinase específica que se encontra inativa nas células em descanso) torna-se ativa após a fosforilação. A fosforilação da Akt acentua a proliferação das células cancerígenas e metastização e contribui para a resistência à quimioterapia e radioterapia, tendo um papel primordial no desenvolvimento e progressão do câncer de cólon, ao promover o crescimento celular e ao evitar que ocorra apoptose (CROWLEY-WEBER et al., 2002).

O complexo PI3K-Akt é amplamente visto como essencial a ação anti-apoptótica mediada pela EPO. Em pelo menos um sistema experimental, a ação anti-apoptótica da Epo (usando BclXL, embora não especificamente Akt) parece ser suficiente para permitir a execução de um programa celular que leva à proliferação e, finalmente, diferenciação em células hemoglobinizadas. O JAK2-STAT5 e a via RAS-RAF-MEK-ERK são mais prováveis de estarem associados com a ação mitogênica da EPO. No entanto, a atribuição de cada via de sinalização para um papel específico na proliferação e anti-apoptose ou a diferenciação esteja longe de terminar; as evidências sugerem que há, de fato, os sinais discretos do EpoR para proliferação e diferenciação celular eritróide (SYTROWSKI, 2007).

Exemplos incluem a estimulação da Epo STAT5 fosforilada em várias linhagens de células tumorais e xenotransplantes; fosforilação da JAK2 em câncer de cabeça e pescoço; ERK (Quinase Extracelular Regulada); fosforilação e migração celular no desencadeamento da MCF-7 nas células de câncer de mama; STAT5 fosforilada associada com a célula e proliferação de células de câncer de próstata; atividade da Akt, marco de ação anti-apoptótica da EPO em células de melanoma; e ativação da JAK2-STAT5, Ras-ERK e PI3K-Akt (Anti-apoptótica) nas vias envolvidas na evolução de carcinomas (FELDMAN et al., 2006).

A via JAK-STAT para ação da eritropoietina começa assim que a Epo conecta-se no seu receptor de membrana a JAK2 que está ligada a esse receptor converte ATP em ADP. Com a JAK2 e o receptor de membrana fosforilados, as moléculas de STAT5 ligam-se aos grupos fosfato. Após cada STAT5 adquirir o seu fosfato, eles se desconectam da membrana e se dimerizam. Com esse fator de transcrição ativado, essas moléculas atravessam a membrana nuclear e se conectam na região promotora da fita de DNA estimulando a transcrição de determinados genes. Como resultado, a célula não faz apoptose e sofre uma série de mitoses gerando várias outras células. Esse efeito da Epo ocorre tanto em eritrócitos quanto em células cancerígenas (SYTROWSKI, 2007).

Belenkov et al. (2004) sugerem que a eritropoetina desempenha um papel importante no processo de transformação neoplásica e no progresso do fenótipo maligno nas células tumorais. Para o estudo desse papel e do receptor (EpoR) sobre a resposta das células

cancerígenas *in vitro*, os autores utilizaram duas linhagens celulares de tumores sólidos, ou seja, o tumor maligno humano U87 e a célula primária do colo do útero HT100. A expressão do EpoR nessas células foram confirmadas. A adição de Eritropoetina Humana Recombinante induz as células cancerígenas a se tornarem mais resistentes às radiações ionizantes e a cisplatina.

A cisplatina é um agente antineoplásico, citotóxico, relacionado com os alquilantes e desempenha um papel importante no tratamento de diversos tipos de câncer. A atividade antitumoral da cisplatina é atribuída à ligação ao DNA, originando ligações intra e intercadeias que induzem alterações estruturais. O seu efeito citotóxico é, assim, causado pela inibição da transcrição e replicação, induzindo a apoptose. A síntese de proteínas e RNA também é afetada, mas em menor grau (FONTES; CÉSAR; BERALDO, 2005).

Em virtude desta controvérsia foram realizados estudos baseados em anticorpos para a identificação de EpoR em células não hematopoiéticas; outros grupos de pesquisadores (BELENKOV et al, 2004) descobriram um “tecido de proteção” com efeito anti-apoptótico de EPO. Pesquisadores que propuseram que este efeito protetor é mediado não pela EpoR (clássico homodímero de EpoR via da Epo que estimula a eritropoiese), mas sim por um “heteroreceptor” compreendendo EpoR dimerizados ou trimerizados com um receptor não Epo, especificamente o receptor comum \square (\square cR). Há também evidências de que pelo menos em um tipo de célula, a ação anti-apoptótica é mediada pelo EpoR homodímero EpoR. Novamente, na maioria desses estudos, uma análise dos mecanismos de transdução de sinal não foi enfatizado, embora os efeitos de proteção e ação anti-apoptótica da EPO em vários tecidos sejam inconclusivos.

Já existem suspeitas para os potenciais efeitos e mecanismos de sinalização de Epo-EpoR nos tumores. Os receptores de Epo nas células tumorais se encontram na forma de como homodímero, análogo aos EpoR funcionais em células eritróides. A estrutura exata do complexo do receptor da superfície celular que media os efeitos da EPO em tecidos não hematopoiético e células de câncer ainda não foi definido. Neste modelo hipotético, a ativação EpoR pode ser estimulada por Epo da circulação sistêmica (origem renal ou exógenos). Além disso, a co-expressão da EPO e EpoR em células tumorais e a expressão de EpoR nas células endoteliais vasculares pode resultar na geração de uma secreção autócrina, parácrina Epo-EpoR ativação, que constituem um potencial alvo terapêutico em tumores, nos quais a sinalização Epo-EpoR pode estar envolvida na angiogênese e progressão tumoral. Os efeitos *in vivo* da Epo-EpoR na proliferação celular, a oxigenação do tumor, apoptose, angiogênese do tumor, metástase e sensibilidade à quimiorradioterápico continuam a ser caracterizadas (Belenkov et al., 2004).

Foram publicados dados preocupantes provenientes de vários estudos clínicos como, por exemplo, encontrado nos artigos de Leyland-Jones (2003), Yasuda et al. (2002) e Rizzo et al. (2008) com EPO em pacientes com câncer. Os autores mostraram que pacientes tratados com EPO não se saíram tão bem no que diz respeito à progressão da doença ou sobrevivência, ou em ambos os aspectos. Esses estudos clínicos levaram a duas reuniões do Comitê de Oncologia do FDA e do Comitê de Assessoria de Medicamentos de Oncologia (ODAC).

A ODAC recebe pedidos de avaliação técnica e clínica de novos medicamentos pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) nos Estados Unidos. Esse comitê é composto por membros da bioestatística acadêmica e clínica de oncologia, pelo público em geral e pela indústria farmacêutica. Ela faz recomendações não vinculativas para o FDA sobre a conveniência de aprovar novos medicamentos para o tratamento do câncer. Assim, a ODAC está considerando medidas para limitar e controlar melhor o uso das AES neste grupo de pacientes.

Sytrowski (2007) ressaltou que embora a caracterização do complexo EpoR em células não-hematopoiéticas mesmo ainda incompletas e com suas vias de sinalização ainda não foram exaustivamente investigadas, muitos estudos sobre as células cancerígenas apresentam expressão do EpoR ao nível do mRNA. Um ponto muito importante desse artigo foi que ele destacou que os médicos que cuidam de pacientes anêmicos com câncer estão começando a enfrentar um verdadeiro dilema. A hipótese de limitar ou mesmo suspender a terapia com o uso das ESA levando à fadiga maior do paciente, redução da tolerância ao exercício e aumento do estresse hipoxêmicos em órgãos vitais, ou arriscar um tratamento contra a anemia com um potencial risco de agravamento do câncer em si?

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho procurou explorar a ação dos medicamentos que possuem Agentes Estimuladores de Eritropoetina (AES) e apresentar considerações importantes a respeito de medicamentos desse tipo que deveriam ser mais estudados e testados antes de serem administrados aos pacientes. Porém, devido a interesses corporativos existe uma forte resistência quanto às restrições a serem tomadas no uso clínico das AES. Deve-se ressaltar que os medicamentos apresentam diferentes ações adversas e efeitos colaterais. Inicialmente os medicamentos com AES possuem uma grande ação de aliviar a fadiga do paciente, trazendo assim um conforto maior para o mesmo e evitando a transfusão sanguínea. Porém, a mesma ação acelera o crescimento das células tumorais. Sendo assim, o uso das AES deve ser avaliado no momento da abordagem terapêutica de cada paciente em virtude da possibilidade de se estimular a evolução de um processo tumoral.

REFERÊNCIAS

- ACS, G.; ACS, P.; BECKWITH, S.M.; PITTS, R.L.; CLEMENTS, E.; WONG, VERMA, A. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human cancer. *Cancer Res.*, v. 61, p. 3561-5356, 2001.
- AGARWAL, N.; GORDEUK, V.R.; PRCHAL, J.T. Are erythropoietin receptors expressed in tumors? Facts and fiction - more careful studies are needed. *J. Clin. Oncol.*, v. 25, p. 1813-1814, 2007.
- ARCASOY, M.O.; AMIN, K.; VOLLMER, R.T.; JIANG, X.; DEMARK-WAHNEFRIED, W.; HAROON, Z.A. Erythropoietin and erythropoietin receptor expression in human prostate cancer. *Mod. Pathol.*, v. 18, p. 421-430, 2005.

BATRA, S.; PERELMAN, N.; LUCK, N.; SHIMADA, H.; MALIK, P. Pediatric tumors express erythropoietin and a functional erythropoietin receptor that promotes angiogenesis and tumor cell survival. *Lab. Invest.*, v. 83, n. 10, p. 1477-1787, 2003.

BELENKOV, A.I.; SHENOUDA, G.; RIZHEVSKAYA, E.; COURNOYER, D.; BELZILE, J.P.; SOUHAMI, L.; DEVIC, S.; CHOW, T.Y. Erythropoietin induces cancer cell resistance to ionizing radiation and to cisplatin. *Mol. Cancer Therapeutics.*, n. 3, p. 1525-1532, 2004.

BENTO, R.; DAMASCENO, L.; NETO, F. Eritropoetina humana recombinante no esporte: uma revisão. *Rev. Bras. Med. Esporte*, v. 9, n. 3, p. 169-180, 2003.

BOHLIUS, J.; SCHMIDLIN, K.; BRILLANT, C.; SCHWARZER, G.; TRELLE, S.; SEIDENFELD, J.; ZWAHLEN, M.; CLARKE, M.; WEINGART, O.; KLUGE, S.; PIPER, M.; RADES, D.; STEENSMA, D.P.; DJULBEGOVIC, B.; FEY, M.F.; RAY-COQUARD, I.; MACHTAY, M.; MOEBUS, V.; THOMAS, G.; UNTCH, M.; SCHUMACHER, M.; EGGER, M.; ENGERT, A. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.*, v. 2, n. 373 (9674), p. 1532-1542, 2009.

BROWER V. Erythropoietin may impair, not improve, cancer survival. *Nature Medicine*, n. 9, v. 12, p. 1439, 2003.

CROWLEY-WEBER, C.L.; PAYNE C.M.; GLEASON-GUZMAN M.; WATTS G.S.; FUTTSCHER B.; WALTMIRE C.N.; CROWLEY C.; DVORAKOVA, K.; BERNSTEIN, C.; CRAVEN, M.; GAREWAL, H.; BERNSTEIN, H. Development and molecular characterization of HTC-116 cell lines resistant to the tumor promoter and multiple stress-inducer, deoxycholate. *Carcinogenesis*, v. 23, p. 2063-2080, 2002.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) [Aranesp (darbepoetin), Epogen (epoetin alfa) and Procrit (epoetin alfa)]. US: FDA, 2007. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/drug/infosheets/hcp/rhe2007hcp.htm>>. Acesso em: 16 fev. 2007.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs): Procrit, Epogen and Aranesp. US: FDA, 2010. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/drug/infosheets/hcp/rhe2010hcp.htm>>. Acesso em: 26 fev. 2010.

FELDMAN, L.; WANG, Y.; RHIM, J.S.; BHATTACHARYA, N.; LODA, M.; SYTKOWSKI, A.J. Erythropoietin stimulates growth and STAT5 phosphorylation in human prostate epithelial and prostate cancer cells. *The prostate*, n. 66, p. 135-145, 2006.

FOLEY, R.N. Erythropoietin: physiology and molecular mechanism. *Heart Fail. Rev.*, n. 13, v. 4, p. 405-414, 2008.

FONTES, A.; CÉSAR, E.; BERALDO, H.A Química Inorgânica na terapia do câncer. *Cadernos temáticos de química nova na escola*, n. 6, p. 13-18, 2005.

HAMADMAD, S.N.; HOHL, R.J. Erythropoietin stimulates cancer cell migration and activates RhoA protein through a Mitogen-Activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase-dependent mechanism. *Phar. Exper. Therap.*, v. 324, p. 1227-1233, 2008.

HENKE, M.; VERMA, A.; ACS, G. Erythropoietin receptors on cancer cells exciting perspectives, difficult to appreciate. *Blood*, v. 108, p. 1107-1108, 2006.

HENKE, M.; MATTERN, D.; PEPE, M.; BEZAY, C.; WEISSENBERGER, C.; WERNER, M.; PAJONK, F. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J. Clin. Oncol.*, v. 24, p. 4708-4713, 2006.

JEONG, J.Y.; HOXHAI, G.; SOCHA, A.L.; SYTKOWSKI, A.J.; FELDMAN, L. An Erythropoietin Autocrine/Paracrine Axis Modulates the Growth and Survival of Human Prostate Cancer Cells. *Mol. Cancer Res.*, v. 7, n. 7, p. 1150-1157, 2009.

LAPPIN, T.R.; MAZWELL, A.P.; JOHNSTON, P.G. EPO's alter ego: erythropoietin has multiple actions. *Stem Cells*, v. 20, p. 485-492, 2002.

- LAPPIN, T.R.; MAXWELL, A.P.; JOHNSTON, P.G. Warning flags for erythropoiesis-stimulating agents and cancer-associated anemia. *Oncologist*, v. 12, p. 362-365, 2007.
- LESTER, R.D.; JO, M.; CAMPANA, W.M.; GONIAS, S.L. Erythropoietin promotes MCF-7 breast cancer cell migration by an ERK/mitogen-activated protein kinase-dependent pathway and is primarily responsible for the increase in migration observed in hypoxia. *J. Biol. Chemistry*, v. 280, p. 39273-39277, 2005.
- LEYLAND-JONES, B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet. Oncol.*, v. 4, p. 459-460, 2003.
- RAGIONE, F.D.; CUCCIOLLA, V.; BORRIELLO, A.; OLIVA, A.; PERROTTA, S. Erythropoietin receptors on cancer cells: a still open question. *J. Clin. Oncol.*, v. 25, p. 1812-1813, 2007.
- RIZZO, J.D.; SOMERFIELD, M.R.; HAGERTY, K.L.; SEIDENFELD, J.; BOHLIUS, J.; BENNETT, C.L.; CELLA, D.F.; DJULBEGOVIC, B.; GOODE, M.J.; JAKUBOWSKI, A.A.; RARICK, M.U.; REGAN, D.H.; LICHTIN, A.E. Use of epoetin and darbepoietin in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.*, v. 26, p. 132-49, 2008.0 bvghttr
- SHI, Z.; HODGES, V.M.; DUNLOP, E.A.; PERCY, M.J.; MAXWELL, A.P.; EL-TANANI, M.; LAPPIN, T.R.J. Erythropoietin-Induced Activation of the JAK2/STAT5, PI3K/Akt, and Ras/ERK Pathways Promotes Malignant Cell Behavior in a Modified Breast Cancer Cell Line. *Mol. Cancer Res.*, v. 8, n. 4, p. 615-626, 2010.
- SINCLAIR, A.M.; TODD, M.D.; FORSYTHE, K.; KNOX, S.J.; ELLIOTT, S.; BEGLEY, C.G.; Expression and function of erythropoietin receptors in tumors: implications for the use of erythropoietin-stimulating agents in cancer patients. *Cancer*, v. 110, p. 477-488, 2007.
- STEENSMA, D.P.; LOPRINZI, C.L. Erythropoietin use in cancer patients: A matter of life and death? *J. Clin. Oncol.*, v. 23, p. 5865-5868, 2005.
- SYTROWSKI, A.J. Does erythropoietin have a dark side? Epo signaling and cancer cells. *Sci. Stke.*, v. 395, p. e38, 2007.
- TONELLI, M.; HEMMELGARN, B.; REIMAN, T.; MANNNS, B.; REAUME, M.N.; LLOYD, A.; WIEBE, N.; KLARENBACH, S. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*, v. 180, n. 11, p. E62-71, 2009.
- WESTENFELDER, C.; BARANOWSKI, R.L. Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells. *Kidney Int.*, v. 58, p. 647-57, 2000.
- YASUDA, Y.; FUJITA, Y.; MASUDA, S.; MUSHA, T.; UEDA, K.; TANAKA, H.; FUJITA, H.; MATSUO, T.; NAGAO, M.; SASAKI, R.; NAKAMURA, Y. Erythropoietin is involved in growth and angiogenesis in malignant tumours of female reproductive organs. *Carcinogenesis*, v. 23, n. 11, p. 1797-1805, 2002.
- YASUDA, Y.; FUJITA, Y.; MATSUO, T.; KOINUMA, S.; HARA, S.; TAZAKI, A.; ONOZAKI, M.; HASHIMOTO, M.; MUSHA, T.; OGAWA, K.; FUJITA, H.; NAKAMURA, Y.; SHIOZAKI, H.; UTSUMI, H. Erythropoietin regulates tumor growth of human malignancies. *Carcinogenesis*, v. 24, p. 1021-1029, 2003.