

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB

Curso de Farmácia

Tamara Cristina Ribeiro de Sousa

**EFEITO DAS ESTATINAS NO CÂNCER DE PRÓSTATA: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

BRASÍLIA
2019

Tamara Cristina Ribeiro de Sousa

**EFEITO DAS ESTATINAS NO CÂNCER DE PRÓSTATA: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico, na Universidade de Brasília.

Orientadora: Angélica Amorim Amato

BRASÍLIA

2019

Tamara Cristina Ribeiro de Sousa

**EFEITO DAS ESTATINAS NO CÂNCER DE PRÓSTATA: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do grau de
Farmacêutico, na Universidade de Brasília.

Brasília, 02 de julho de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Angélica Amorim Amato

Ma. Carolina Martins Ribeiro

AGRADECIMENTOS

À professora orientadora Angélica, pela dedicação, incentivo, paciência e apoio em todo momento da elaboração deste trabalho, e aos demais professores e profissionais que, direta ou indiretamente, contribuíram para a minha formação.

Aos meus amigos do curso de Farmácia, pelo companheirismo ao longo dessa jornada.

Ao meu pai Jailson, à minha irmã Tandara e a minha tia e madrinha Tânia, por sempre acreditarem em mim e me apoiarem incondicionalmente nessa minha trajetória.

À Deus, por me conceder saúde, sabedoria, força e perseverança ao longo desses anos.

À minha mãe, em memória.

RESUMO

O câncer de próstata é uma consequência da transformação das células dos ácinos, as quais passam a se proliferar de forma anormal, ganhando assim a capacidade de invadir o órgão e até, em alguns casos, circular pelo corpo e se instalar em outras localidades, o que se denomina metástase. As estatinas são agentes hipolipemiantes que exercem os seus efeitos através da inibição da HMG-CoA redutase, enzima fundamental na síntese do colesterol, ocasionando assim redução do colesterol tecidual e um consequente aumento na expressão dos receptores de LDL. Desta feita, devido a inibição da síntese do colesterol, as estatinas acabam por ocasionar inibição da produção de farnesil pirofosfato e geranyl geranyl pirofosfato, produtos bioquímicos estes fundamentais para o crescimento e proliferação celular. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima-se que a cada biênio sejam diagnosticados 68.220 novos casos de câncer de próstata no Brasil. Esses valores, porém, correspondem a um risco aproximado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens. O objetivo desse estudo foi investigar o efeito das estatinas no tratamento do câncer de próstata, a partir de dados originados de publicações em periódicos nacionais ou internacionais envolvendo pacientes que estejam acometidos por tal enfermidade. Alguns estudos têm associado o uso das estatinas à um melhor prognóstico em pacientes submetidos à radioterapia (RT) e/ou quimioterapia para o câncer retal, carcinoma hepatocelular e câncer de bexiga; sugerindo, pois, que usuários de estatinas podem apresentar menor risco de desenvolver câncer avançado de próstata em relação aos pacientes que não fazem uso de tal medicamento.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS	10
2.1 Geral	10
2.2 Específico	10
3. MATERIAL E MÉTODO.....	11
4. RESULTADOS.....	12
5. DISCUSSÃO.....	24
6. CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIA	27

1. INTRODUÇÃO

O câncer, segundo o Instituto Nacional do Câncer – INCA, é uma nomenclatura que abrange um conjunto de mais de 100 doenças, as quais possuem em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. As células tumorais tendem a se dividir muito rapidamente, além de em alguns casos serem bastante agressivas e incontroláveis [1].

As causas para o desenvolvimento do câncer são as mais variadas possíveis, podendo ser externas ou internas [1, 2]. As causas externas estão relacionadas aos hábitos e costumes de uma sociedade (tabagismo, alimentação, consumo de álcool, entre outros), bem como ao próprio meio ambiente (radiação solar, exposição a agentes tóxicos, entre outros). Já as causas internas possuem condicionantes um pouco mais imprecisos, pois relaciona-se com fatores genéticos pré-determinados e estão correlacionados com a capacidade do organismo de se defender das agressões externas [1, 2].

No Brasil, o câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma) [1]. Não obstante, este mesmo tipo de câncer nos Estados Unidos se caracteriza como sendo o mais comumente diagnosticado e a segunda principal causa de morte entre os homens americanos [2, 3]. Contudo, infere-se da literatura que a incidência é maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento [1].

A próstata é uma glândula presente especificamente no homem e se localiza na parte baixa do abdômen. É um órgão relativamente pequeno, no formato de maçã e se situa logo abaixo da bexiga e à frente do reto. Ela envolve a porção inicial da uretra, tubo pelo qual a urina armazenada na bexiga é excretada (figura 1). É responsável por produzir parte do sêmen, líquido espesso que contém os espermatozoides, liberado durante o ato sexual [1].

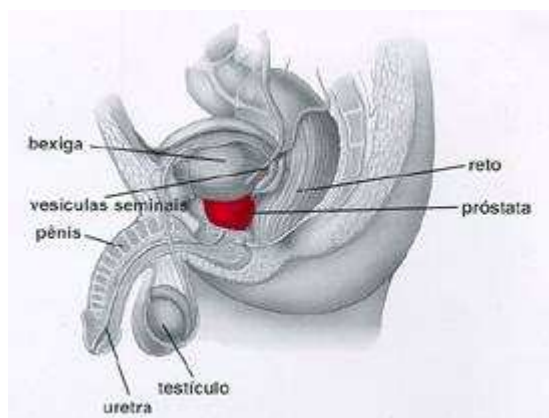


Figura 1. Anatomia da próstata com visão lateral do órgão.

Fonte: Instituto Nacional do Câncer - INCA. **Tipos de câncer. 2017.** Disponível em:< <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata+/definicao> >. Acesso em: 15 de Outubro de 2018.

O fator de risco mais importante é a idade [2] sendo, pois, considerado um câncer de terceira idade [1]. Desta feita, estima-se que 70% dos homens com 80 anos ou mais tenham alguma evidência histológica de câncer de próstata [2]. Assim, entende-se que o tratamento do câncer de próstata seja um desafio significativo para a saúde [4, 5]. Nesse intuito, alguns estudos evidenciam que as estatinas possam ter capacidade de prevenir o câncer [6, 7].

Estatinas ou inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA) são medicamentos amplamente utilizados no tratamento da hipercolesterolemia [4, 5, 6, 7, 8], tendo um papel importante na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares [4, 6, 7, 8]. Além disso, apresentam propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, imunomoduladoras, pró-apoptóticas, anti-metastáticas, entre outras. [2, 5, 8].

Devido a inibição da síntese do colesterol [9], as estatinas acabam por ocasionar inibição da produção de farnesil pirofosfato e geranyl geranyl pirofosfato, produtos bioquímicos estes fundamentais para o crescimento e proliferação celular [5]. Logo, como inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase, as estatinas podem afetar a tumorigênese do câncer de próstata bloqueando o caminho do mevalonato, levando a níveis reduzidos daquele, bem como de seus produtos a jusante [3, 5, 9], muitos dos quais acabam

por desempenhar importantíssimo papel nas funções celulares, como por exemplo, integridade da membrana, síntese de proteínas (como a Ras e Rho), ciclo celular e sinalização celular [2, 5].

Alguns estudos sugerem que usuários de estatinas podem apresentar menor risco de desenvolver câncer avançado de próstata em relação aos pacientes que não fazem uso de tal medicamento [4].

Ademais, o uso das estatinas tem sido associado com melhor prognóstico em pacientes submetidos à radioterapia (RT) e/ou quimioterapia para o câncer retal, carcinoma hepatocelular e câncer de bexiga [4]; isto é devido às propriedades de radio-sensibilização das estatinas [5, 9].

Desta feita, as estatinas representam uma classe promissora de agentes, os quais possuem a capacidade de inibir o processo carcinogênico e melhorar a janela de radioterapia em pacientes com câncer de próstata [5], tendo em vista suas propriedades antitumorais e radio-sensibilizantes [4, 5, 9], bem como seu potencial para melhorar os resultados clínicos.

Não obstante, com o aumento substancial do uso das estatinas, faz-se necessário maiores investigações quanto aos mecanismos que se correlacionam com seus efeitos anticancerígenos [5, 7], a fim de elucidar ainda mais os benefícios alcançados com a administração dessas drogas no que tange aos resultados clínicos de pacientes com câncer de próstata.

2. OBJETIVOS

1.1. Geral

Avaliar a associação entre o uso de estatinas e o câncer de próstata, por meio de revisão da literatura.

1.2. Específicos

Avaliar a associação entre o uso de estatinas e o câncer de próstata, considerando:

- A relação do uso de estatinas com prevenção, tratamento e prognóstico do câncer de próstata;
- Mecanismo de ação das estatinas em associação ao efeito antineoplásico;
- Eficácia das estatinas no tratamento do câncer de próstata;

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma busca na literatura de estudos/artigos que objetivaram investigar associação entre o uso de estatinas e a ocorrência de câncer de próstata, bem como a relação daquelas com o prognóstico da doença em foco. Para tanto, utilizaram-se os seguintes termos de pesquisa: “estatinas”, “câncer de próstata”, “estudo clínico”, nas línguas inglesa e portuguesa, tendo como instrumento de consulta as bases de dados Pubmed, Scielo e Medline.

Os artigos selecionados abrangiam o estudo da relação entre o uso de estatinas com prevenção, tratamento e prognóstico do câncer de próstata; mecanismos de ação das estatinas em associação ao efeito antineoplásico; estatinas de maior eficácia no tratamento do câncer de próstata; bem como, benefícios/malefícios das estatinas observados em pacientes acometidos por tal patologia. Àqueles que não abrangiam os critérios de inclusão, foram excluídos do estudo.

As informações foram compiladas em tabelas para análise comparativa, considerando-se os seguintes dados: país de estudo, ano, estatinas investigadas, desfechos, todos relacionados à ocorrência de câncer de próstata, bem como, ao seu prognóstico (Tabela 1).

4. RESULTADOS

Foram selecionados 11 artigos (Tabela 1) após busca na literatura os quais abordaram a associação das estatinas com prevenção, tratamento e prognóstico do câncer de próstata; mecanismo de ação das estatinas em associação ao efeito antineoplásico; bem como, benefícios/males das estatinas. O artigo mais antigo é do ano de 2006

Tabela 1. Estudos sobre o efeito das estatinas no risco e prognóstico do câncer de próstata (n = 11).

Autores/ano	País	Estatinas investigadas	Desfecho	Resultados principais
Hoque A, et al. 2008	Estados Unidos	Lovastatina e Sinvastatina	Desfecho primário: Apoptose, bloqueio de crescimento celular em células do CP, estatinas, lovastatina, sinvastatina, RhoA. Desfecho secundário: Ensaio de rotulagem Nick-End dUTP, extração de proteínas, Western Blotting e ensaio de ativação de RhoA.	Lovastatina e Sinvastatina reduzem a viabilidade de células tumorais; induzem apoptose através do citocromo c; induzem bloqueio do crescimento de células tumorais e suprimem a ativação de RhoA e expressão da c-Jun.
Lehman D. M, et al. 2012	Estados Unidos	Sinvastatina	Desfecho primário: Risco de CP, diabetes tipo 2, metformina, estatinas, redução de LDL. Desfecho secundário: Estudo de coorte, taxa de incidência de CP, monoterapia de metformina, monoterapia c/ sulfonilureia, sinvastatina, modelo de risco proporcional de Cox, análise de regressão de Cox, regressão logística e teste de Wald.	Para aqueles sem contraindicações medicamentosas, metformina é amplamente prescrito para indivíduos com diabetes tipo 2, porém é recomendado redução de glicose de agentes de primeira linha pelo consenso americano da Associação de Diabetes (ADA) e Associação Europeia para o estudo do Diabetes.

Gutt R, et al. 2010	Estados Unidos	Atorvastatina, Lovastatina, Fluvastatina, Pravastatina, Sinvastatina e Rosuvastatina	Desfecho primário: Risco de recidiva CP, radioterapia, PSA. Desfecho secundário: Escala de Gleason, ultrassom retal, PSA, ultrassom transretal c/ biópsias, atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, sinvastatina e rosuvastatina, Phoenix, qui-quadrado, teste t student, curvas de Kaplan-Meier, teste de lo-rank, modelo de risco proporcional de Cox.	A utilização de estatina melhorou FFBF e RFS em pacientes com CP tratados com RT. Este efeito foi visto em todas as categorias de risco e dose RT e era independente do uso ADT. Houve uma associação entre níveis mais baixos de LDL e FFBF melhorado. Porém, é difícil determinar se a melhora dos resultados é verdadeiramente relacionada com a redução dos níveis de LDL ou se a redução deste e a melhora do FFBF são ambos subprodutos do uso de estatinas.
Hutchinson J, et al. 2017	Estados Unidos	Não especificado	Desfecho primário: Eficácia das estatinas, terapia de radiação, CP, HMGC _o A, PSA. Desfecho secundário: Análises estatísticas, métodos de Kaplan-Meier, teste t student, modelo de riscos proporcionais de Cox.	Não houve associação entre o uso de estatinas e recidivas após o diagnóstico de CP. Desta feita, o uso de estatinas não tem impacto sobre a sobrevida específica do CP em análise multivariada.
Yu O, et al. 2013	Reino Unido	Pravastatina, Rosuvastatina, Atorvastatina, Sinvastatina, Fluvastatina e Cerivastatina	Desfecho primário: Mortalidade, CP, banco de dados CPRD e HES. Desfecho secundário: Estudo de coorte retrospectivo, dose diária definida (DDD), risco relativo, risco proporcional de Cox, PSA, sinvastatina (30 mg), Resíduo Schoenfeld, ensaios bicaudais (usando SAS versão 9.3	O uso de estatinas após diagnóstico de CP foi associado com uma redução de 24% de risco de mortalidade. Ademais, o uso de estatinas antes do diagnóstico de CP modificou significativamente a associação entre o uso de estatinas pós-diagnóstico e mortalidade de CP, com redução de risco em pacientes que também usaram estatinas antes do diagnóstico.

Hamilton R. J, et al. 2008	Inglaterra	Atorvastatina e Sinvastatina	<p>Desfecho primário: Níveis de PSA, CP</p> <p>Desfecho secundário: Prostatectomia radical, terapia de privação de andrógeno, orquiectomia bilateral, uso de finasteride e dutasteride, estatinas, LDL, HDL, colesterol total, sinvastatina (20 mg), DVAMC, ensaio Abbott, ensaio Hybritech, teste de Wilcoxon, regressão linear e ponderada (STATA versão 9.2).</p>	O declínio de PSA após o início da estatina foi positivamente associado com o declínio do colesterol LDL de forma quase linear. Assim, homens cujo colesterol LDL não se alterou após início da estatina apresentaram um aumento mediano de PSA de 2.1%, enquanto que aqueles que experimentaram um aumento do colesterol LDL obtiveram um aumento de PSA ainda maior.
Platz E. A, et al. 2006	Estados Unidos	Não especificado	<p>Desfecho primário: CP avançado.</p> <p>Desfecho secundário: Estudo de coorte prospectivo, questionário (fatores demográficos, histórico médico e fatores de estilo de vida), uso de estatinas, escala de Gleason, análise de regressão de risco, teste de Wald, análise multivariável, PSA, análises estatísticas (SAS versão 8.2), risco relativo de CP.</p>	Os resultados não oferecem suporte a uma associação entre o uso de estatinas e o risco de CP global, mas eles sugerem que o uso de estatinas está associado com uma importante redução clínica do risco de CP avançado em uma população que relatou uma prevalência elevada da seleção de PSA.
Nielsen S. F, et al. 2012	Dinamarca	Não especificado	<p>Desfecho primário: Estatinas, Redução da mortalidade, CP</p> <p>Desfecho secundário: Razão de risco, intervalo de confiança 95%, DDD, método de Fine e Gray, testes de log-rank, modelos de regressão de Cox, software Stata, versão 12.0MP.</p>	O uso de estatina em pacientes com câncer foi associado à redução da mortalidade relacionada ao câncer. Não obstante, os achados encontrados também são apoiados pela observação da redução da mortalidade relacionada ao câncer entre pacientes com CP avançado que tomam estatinas e uma recidiva correspondentemente reduzida entre pacientes com CP.

Mora E. R, et al. 2009	Espanha	Não especificado	<p>Desfecho primário: Prostatectomia radical, CP clinicamente localizado, variáveis clínicas e patológicas (doenças cardiovasculares), existência de dislipidemia.</p> <p>Desfecho secundário: Estudo de coorte, estatinas, teste t student, qui-quadrado, análise de regressão logística e estudo estatístico (SPSS versão 13).</p>	<p>A conscientização sobre saúde cardiovascular, medida pelo número de colesterol pode ser facilmente esquecida. Entretanto, doença cardiovascular é a principal causa de morte, tanto na população geral quanto nos participantes dos ensaios de Quimioprevenção para o câncer; é também uma das principais causas de morte em paciente com CP. Além disso, existem dados, não conclusivos, que sugerem que os pacientes tratados com estatinas apresentam um menor risco de CP de alto grau e provavelmente letais.</p>
Andriole G. L, et al. 2018	Estados Unidos	Não especificado	<p>Despacho primário: Efeito do dutasteride, risco de CP, PSA.</p> <p>Despacho secundário: Biópsias, teste de Mantel-Cox, análises de incidência, análises de incidência, teste de Fisher, teste log-rank e pontuação de Gleason.</p>	<p>Entre os homens no risco aumentado para CP e hiperplasia benigna de próstata, dutasteride reduziu o risco de cânceres de próstata e lesões precursoras, além de melhorar muitos resultados relacionados à hiperplasia prostática benigna. Sendo assim, dutasteride pode ser considerado como uma opção de tratamento para homens que estão em risco aumentado de CP.</p>

Matusewicz L, et al. 2015	Polônia	Sinvastatina, Atorvastatina, Cerivastatina, Fluvastatina, Rosuvastatina	Desfecho primário: Efeito das estatinas, células cancerígenas, HMGCoA, sinvastatina, Atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, rosuvastatina. Desfecho secundário: Monoterapia e terapia combinada com outras drogas anticâncer.	As estatinas podem ser usadas com sucesso na terapia do câncer, mas o mecanismo exato da atividade das estatinas permanece obscuro, se consolidando, no momento, como foco de investigação extensivo.
---------------------------	---------	---	---	---

Os estudos analisados buscaram abranger as principais estatinas utilizadas no mercado, considerando suas características e, classificação quanto à hidrofiliidade (Pravastatina e Rosuvastatina) e lipofiliidade (Atorvastatina, Sinvastatina, Fluvastatina e Cerivastatina), as quais são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Comparação entre estatinas hidrofílicas e lipofílicas.

Estatina	Hidrofílica	Lipofílica
Tipo de estatina	Pravastatina Rosuvastatina	Cerivastatina, Sinvastatina, Fluvastatina, Atorvastatina
Origem	Pravastatina (natural) Rosuvastatina (sintética)	Sinvastatina (semisintética); Cerivastatina, Fluvastatina, Atorvastatina (sintética)
Distribuição tecidual	Acumulada principalmente no fígado (absorção por OATP1B1)	Distribuída para vários tecidos
Metabolismo	Pravastatina - sulfatação Rosuvastatina – pouco metabolismo por meio de citocromos	Metabolizadas por citocromos
Potencial citotóxico	Baixo, comparado com as estatinas lipofílicas	Alto
Penetração na membrana plasmática	Pobre; é necessário transportador OATP1B1	Penetra passivamente a membrana

Fonte: **The effect of statins on cancer cells--review**. Matuszewicz L, Meissner J, Toporkiewicz M, Sikorski AF. *Tumour Biol.* 2015 Jul;36(7):4889-904^[12].

Em análise, observou-se que a lipofiliidade da estatina influenciou o resultado do risco de câncer de próstata, haja vista que estatinas lipofílicas têm demonstrado serem mais potentes na redução da migração de células de câncer de próstata, bem como disseminação de colônias metastática [6]. Desta feita, os resultados de alguns estudos demonstraram

diminuição de 23% no risco de câncer de próstata com estatinas lipofílicas, em comparação a uma diminuição de 35% do risco com estatinas hidrofílicas [6] (Tabela 3).

Uso de estatinas	Pacientes (n = 1,791)		Nº de pessoas - Anos	Taxa de incidência (por 100 pessoas- ano)	IC 95% (por 100 pessoas-ano)	HR Bruto	HR Ajustado*	IC 95%
	Nº	%						
Não uso de estatinas após diagnóstico	1,250	69.8	32,283	3.87	3.66 a 4.09	1.00	1.00	Referência
Tipo de estatina usada após diagnóstico								
Uso de estatinas lipofílicas somente	493	27.5	17,107	2.88	2.64 a 3.15	0.77	0.77	0.67 a 0.89
Uso de estatinas hidrofílicas somente	26	1.5	1,052	2.47	1.65 a 3.57	0.64	0.65	0.43 a 0.89
Uso de ambas as estatinas lipofílica e hidrofílica	22	1.2	1,102	2.00	1.28 a 2.97	0.56	0.67	0.43 a 1.04

Abreviação: HR, Relação de risco.

*Ajustado para idade, ano de diagnóstico, etnia, uso excessivo de álcool, tabagismo, obesidade, doença renal crônica, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, ataque isquêmico transitório, doença arterial periférica, câncros anteriores, nível de antígeno prostático específico, grau de Gleason, metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, insulinas, outros agentes orais antihipoglicêmicos, inibidores de enzima conversora, bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, β -bloqueadores, diuréticos, outras drogas anti-hipertensivas, aspirina, outros não drogas anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da 5 α -redutase, pré-diagnóstico uso de estatina, atividade de teste de antígeno específico da próstata, prostatectomia, radioterapia, quimioterapia e terapia de privação do andrógeno.

Tabela 3. Comparação do risco relativo de câncer de próstata entre pacientes em uso de estatinas lipofílicas e pacientes em uso de estatinas

Fonte: Yu O., Eberg M., Benayoun S., Aprikian A., Batist G., Suissa S., and Azoulay L. **Use of Statins and the Risk of Death in Patients With Prostate Cancer.** Journal of Clinical Oncology. Published Ahead of Print on November 4, 2013 as 10.1200/JCO.2013.49.4757.^[6]

Os estudos [4, 7] também demonstraram que o declínio do PSA após início do uso da estatina foi positivamente associado com o declínio do colesterol LDL de uma forma quase linear ($P = 0,003$ da regressão linear). Além disso, homens cujo colesterol LDL não se alterou após o início da estatina obtiveram um aumento mediano de PSA de 2,1%, ao passo que aqueles que apresentaram um aumento do colesterol LDL obtiveram um aumento do PSA ainda maior [7].

No entanto, uma redução dos níveis de PSA durante o tratamento com estatinas pode representar indícios de que estatinas retardam a progressão do câncer de próstata ou, ainda, que poderia explicar a redução do risco de câncer de próstata avançado [7].

Contudo, a relação entre o colesterol total e o PSA após a iniciação com estatina assemelhou-se ao do LDL em variações brutas e modelos multivariáveis. Entretanto, a mudança no HDL após o início da estatina não foi relacionada a uma alteração no PSA [7].

As estatinas possuem a capacidade de afetar a movimentação lipídica na membrana plasmática, responsável pela transdução de sinal dos principais eventos como crescimento celular, sobrevivência e migração. Consoante, evidenciou-se que elas podem inibir a formação de tubo capilar em células endoteliais *in vitro* e *in vivo* e podem, ainda, desencadear tumores celulares a sofrerem apoptose *in vitro* e suprimir crescimento de tumor *in vivo*. Assim, os estudos sugerem que as estatinas podem induzir apoptose e parada do crescimento celular no câncer de próstata inativando proteínas RhoA e diminuindo expressão c-Jun. Nesta vertente, portanto, vários mecanismos que inibem o crescimento de células tumorais parecem estar implicados nas propriedades antineoplásicas desses medicamentos [5].

Outro resultado apontado pelos estudos relaciona-se ao fato de que a inibição da HMG-CoA redutase pode modular a angiogênese, como também bloquear o ciclo celular. A etapa inicial na estimulação do fator de crescimento endotelial vascular, portanto, depende

de um processo dependente de Rho que, quando bloqueado por inibidores da HMG-CoA redutase, podem interferir em estímulos proangiogênicos [5].

As estatinas apontaram, ainda, aumento na produção de óxido nítrico por meio da regulação da síntese do óxido nítrico endotelial, ocasionando vasodilatação, fenômeno essencial para os efeitos benéficos das estatinas no que tange por exemplo a prevenção da aterosclerose [5].

Sendo assim, as estatinas exercem efeitos anti-metastáticos que podem alterar os níveis de risco ou progressão do câncer. Desta feita, alguns estudos revelaram uma relação inversa estatisticamente significativa entre o uso de estatina e doença avançada, porém não o risco geral de desenvolver câncer de próstata [5, 7].

Em usuários de estatinas foi observado um risco reduzido no estágio II do câncer de próstata; uma tendência de redução de risco para doença metastática e letal; baixos níveis de colesterol foram associados a um risco reduzido de desenvolvimento de câncer de próstata pontuação Gleason 8-10; além de constatarem que níveis baixos de colesterol plasmático estavam associados a um baixo risco de doença avançada [5]. Não obstante, o risco de doença avançada pode depender da duração do tratamento com estatinas, ao passo que para pacientes paliativos, a proporção de lipoproteína de alta densidade para colesterol total diminui a necessidade de radioterapia, evidenciando, assim, a significativa importância do monitoramento do perfil lipídico [5].

Os estudos também sugerem que as estatinas aumentam o risco de câncer em determinados segmentos da população, o que pode ser atribuído ao relato de potencial impacto das estatinas na produção de células T. Neste intuito, os aumentos de células T têm sido associados a alterações nas respostas imunes inatas e adaptativas [5].

Desta forma, em pacientes com câncer, o número de células T reguladoras em tumores sólidos é inversamente correlacionada para a sobrevivência. Portanto, pode-se

especular que o aumento do número de células T induzidas pelas estatinas participam do aumento do risco de câncer de próstata na meia-vida de usuários de estatinas de longo prazo [5].

5. DISCUSSÃO

O potencial papel das estatinas na terapia do câncer e carcinogênese foi investigado em vários estudos [4, 5, 6, 7, 10], demonstrando muitos resultados positivos.

As estatinas inibem a HMG-CoA, enzima taxativa na biossíntese do colesterol, no que tange a redução dos níveis de colesterol LDL e triglicérides. Assim, vários estudos têm evidenciado que as enzimas lipogênicas contribuem para patógenos de câncer, bem como, que o aumento de colesterol no tecido prostático se correlaciona com a malignidade [4].

Entretanto, a relação entre as estatinas e carcinogênese é vago, porém há várias explicações possíveis. Por exemplo, os efeitos antitumorais não parecem ocorrer por inibição da síntese do isoprenóide intratumoral, mecanismo este fundamental para os efeitos das estatinas no câncer [10].

Não obstante, as estatinas de uso clínico têm demonstrado inibir células tumorais e provocar apoptose; sugerindo, portanto, que os níveis decrescentes dos mediadores da síntese de colesterol podem ter efeitos antiinflamatórios, antiproliferativos e imunomoduladores [6, 10]. Contudo, ressalta-se que o potencial efeito antitumoral das estatinas esteja relacionado indiretamente com a diminuição dos níveis séricos de LDL. Desta forma, o foco principal do tratamento deve estar voltado para a redução do colesterol sérico, haja vista que indivíduos com valores baixos têm sido associados com um menor risco de câncer de próstata de alto grau e provavelmente avançado [10].

Estes estudos [5, 7, 10] concluem que, ao que tudo indica, o uso de estatinas em doses baixas para tratar a hipercolesterolemia não reduz o risco global de câncer de próstata. Contudo, várias aplicações foram propostas no que tange ao uso de estatinas em pacientes com câncer de próstata. Por conjectura, as estatinas podem favorecer indivíduos dislipêmicos com suspeita de câncer de próstata, uma vez que os acidentes cardiovasculares são a principal causa de mortalidade nos pacientes com câncer de próstata [10].

O uso das estatinas após o diagnóstico de câncer de próstata também foi associado com uma redução do risco de mortalidade e metástase à distância [6, 7]. Por fim, as reduções de risco mais evidentes com o uso de estatinas pós-diagnóstico foram observadas em pacientes que também usaram esses medicamentos antes do diagnóstico, evidenciando redução de risco mais modesta em pacientes que iniciaram o uso desses medicamentos após o diagnóstico [6].

No entanto, desconhece-se melhores hábitos de estilo de vida que totalmente explicaria a redução de risco na mortalidade por câncer de próstata e as relações de dose-resposta. Em consoante, usuários de estatinas pareciam ser menos saudáveis do que os não usuários de estatinas, isto é, mais provável àqueles terem sido fumantes e terem maior prevalência de comorbidades, características mais favoráveis à obtenção dos piores resultados [6].

Embora os estudos analisados [4, 5, 6, 7, 10] tenham evidenciado que o uso das estatinas pode ser associado a uma redução do risco de mortalidade por cancro da próstata, estudos adicionais devem ser norteados no intuito de se confirmar as evidências alcançadas, bem como, explicar de forma mais detalhada os mecanismos de ação, a fim de explorar a possibilidade de que terapia com estatinas melhora os resultados clínicos, custos de tratamento e de morbidades em homens tratados com radioterapia para câncer de próstata, por exemplo.

6. CONCLUSÃO

A revisão literária sobre o uso das estatinas no tratamento do câncer de próstata possibilitou evidenciar, especificamente que:

- O monitoramento de colesterol pode ser útil para avaliar a mudança de estilo de vida em pacientes com câncer de próstata;
- Sugestivamente, pacientes tratados com estatinas apresentam um menor risco de câncer de próstata de alto grau e provavelmente letal;
- As estatinas diminuem os níveis de colesterol e podem ter efeitos antitumorais no câncer de próstata, por meio de seus efeitos sobre a proliferação celular, inflamação, organogênese de membrana e esteroidogênese;
- Há falta de evidências de que as estatinas têm propriedades de reduzir o risco global de desenvolver câncer de próstata;
- É necessário investigar o papel do PSA como possível explicação para tais conclusões, bem como identificar os mecanismos biológicos que podem respaldar as evidências apresentadas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Instituto Nacional do Câncer - INCA. **Tipos de câncer**. 2017. Disponível em:<
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata+/definicao>>. Acesso em: 15 de Outubro de 2018.
- [2] HOQUE A., CHEN H., and XU X. Statin Induces Apoptosis and Cell Growth Arrest in Prostate Cancer Cells. Department of Clinical Cancer Prevention, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2008;17(1). January 2008.
- [3] LEHMAN D. M., PhD, LORENZO C., M.D, HERNANDEZ J., M.D, WANG C., PhD. Statin Use As a Moderator of Metformin Effect on Risk for Prostate Cancer Among Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes Care Publish Ahead of Print**, published online March 28, 2012.
- [4] GUTT R., TONLAAR N., KUNNAVAKKAM R., KARRISON T., WEICHSELBAUM R. R., and LIAUW S. L. Statin Use and Risk of Prostate Cancer Recurrence in Men Treated With Radiation Therapy. See accompanying editorial on page 2651. **Journal of Clinical Oncology**. Volume 28_Number16_June 1 2010.
- [5] HUTCHINSON J. and MARIGNOL L. Clinical Potential of Statins in Prostate Cancer Radiation Therapy. **Anticancer Research** 37: 5363-5372 (2017). doi:10.21873/anticancer.11962.
- [6] YU O., EBERG M., BENAYOUN S., APRIKIAN A., BATIST G., SUISSA S., and AZOULAY L. Use of Statins and the Risk of Death in Patients With Prostate Cancer. **Journal of Clinical Oncology**. Published Ahead of Print on November 4, 2013 as 10.1200/JCO.2013.49.4757.

- [7] HAMILTON R. J., GOLDBERG K. C., PLATZ E. A., FREEDLAND S. J. The Influence of Statin Medications on Prostatespecific Antigen Levels. Vol. 100, **Issue** 21, November 5, 2008.
- [8] PLATZ E. A. , LEITZMANN M. F. , VISVANATHAN K. , RIMM E. B. , STAMPFER M. J. , WILLETT W. C. , GIOVANNUCCI E. Statin Drugs and Risk of Advanced Prostate Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Vol. 98, N° 24, December 20, 2006.
- [9] NIELSEN S. F., Ph.D., NORDESTGAARD B. G., M.D., D.M.Sc. and BOJESEN S. E., M.D., Ph.D., D.M.Sc. Statin Use and Reduced Cancer-Related Mortality. **The New England Journal of Medicine**. Downloaded from nejm.org on October 29, 2018. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.
- [10] MORA E. R., GARIN J. A. L., GALÍO B., COMALAT A. F., CIUTAT L. F., TORO Octavio. A. Influencia del empleo de estatinas en el cáncer de próstata clínicamente localizado tratado con prostatectomía radical. Servicio de Urología. Hospital del Mar. Barcelona, España. **Actas urológicas españolas** 2009;33(4):351-355.
- [11] ANDRIOLE G. L., M.D., BOSTWICK D. G., M.D., BRAWLEY O. W., M.D., GOMELLA L. G., M.D., MARBERGER M., M.D., MONTORSI F., M.D., PETTAWAY C. A., M.D., TAMMELA T. L., M.D., TELOKEN C., M.D., Ph.D., TINDALL D. J., Ph.D., SOMERVILLE M. C., M.S., WILSON T. H., M.S., FOWLER I. L., B.S.N., and RITTMASER R. S., M.D., for the Study Group*. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. **The New England journal of Medicine**. Downloaded from nejm.org on September 23, 2018. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

- [12] MATUSEWICZ L., MEISSNER J., TOPORKIEWICZ M., SIKORSKI A.F. The effect of statins on cancer cells—review. **Tumour Biol.** 2015 Jul;36(7):4889-90.