



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

Karina Brito da Costa

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

BRASÍLIA

2018

Karina Brito da Costa

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

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

Orientador (a): Profa. Dra. Angélica Amorim Amato

Coorientador (a): Ma. Carolina Martins Ribeiro

BRASÍLIA

2018

Karina Brito da Costa

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

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

Brasília, 28 de junho de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Angélica Amorim Amato

Ma. Carolina Martins Ribeiro

Dra. Mariella Guimarães Lacerda

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre me auxiliar, iluminar meus caminhos e por toda força que me proporciona.

À Angélica Amorim, pessoa e profissional admirável, que me acolheu desde o início da minha jornada na graduação. Obrigada por todas as oportunidades disponibilizadas e ensinamentos.

À minha coorientadora Carolina Martins, por ser incrível, paciente e me socorrer nesse final de graduação. Obrigada por toda força, ajuda e ensinamentos.

Aos orientadores de PIBIC: Flora Milton, Mariella Guimarães, Simone Batista. Obrigada por todos os ensinamentos e paciência.

Aos colegas e amigos que a UnB me presenteou em especial à Gabriella Giovanna, Pollyanna Petalla e Natália Kehl, que desde o primeiro dia de aula estão comigo. Obrigada pelas risadas, ensinamentos, momentos de alegria e de desespero compartilhados.

Aos colegas farmacêuticos que tive o prazer de conhecer e trabalhar: Larissa Carvalho, Camila Adelino, Leandro Machado, Marcone Soares, Braiton Meireles, Daiany Lataliza. Obrigada por todos os ensinamentos e por contribuírem para a minha formação.

Aos amigos que sempre compreenderam minha ausência e falta de tempo, em especial à Gabrielle, Mayara e Moisés.

Aos familiares que sempre torceram por mim e me incentivaram. Obrigada por tudo.

À minha irmã Helena. Obrigada por todas as distrações e links de vídeos engraçados que me envia todos os dias.

Aos meus pais, Luciana e Têmio, que sempre batalharam e trabalharam tanto para me proporcionar uma vida boa. Agradeço por compreenderem minhas impaciências e ausências. Obrigada por todo cuidado, carinho, incentivo. Amo vocês!

Ao meu namorado e amigo, André Luiz. Obrigada por todo apoio, incentivo, motivação, cuidado, carinho, paciência. Não tenho palavras para descrever o quanto sou grata. Você foi essencial para a minha formação.

RESUMO

O câncer de mama (CM) é considerado a neoplasia que mais acomete indivíduos do sexo feminino, além de ser uma das principais causas de óbito nesta população. As estatinas são uma das principais classes de drogas para o tratamento da hipercolesterolemia e atuam inibindo a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A redutase (HMGCR), a enzima responsável pela regulação da síntese do colesterol, ocasionando na redução da produção de colesterol intracelular. Há, ainda, dados sugestivos de que as estatinas apresentam efeitos apoptóticos e antiproliferativos, contribuindo para sua potencial ação antitumoral. Em consistência com estes dados, há evidências epidemiológicas sugerindo o papel das estatinas como agentes anticancerígenos. O objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre o uso de estatinas e o câncer de mama, por meio de revisão sistemática da literatura. Os achados sobre estatinas e CM ainda permanecem inconsistentes, tendo em vista que enquanto estudos observacionais relatam redução significativa de risco de CM entre os usuários de estatinas, metanálises comumente não confirmam os efeitos favoráveis desses medicamentos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. METODOLOGIA.....	13
2.1. COLETA DE DADOS.....	13
2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	14
2.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	14
2.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	14
2.5. EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS.....	14
3. RESULTADOS	16
5. CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS	26

1. INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) descreve o câncer como um conjunto de doenças sucedidas a partir da proliferação desenfreada de células [1]. Existem diversos tipos de neoplasias, dentre elas o câncer de mama (CM). Sendo considerado a neoplasia que mais acomete indivíduos do sexo feminino, o CM é uma das principais causas de óbito nesta população [2-4]; podendo também acometer homens, porém em menor proporção (cerca de 1% do total de casos da doença) [1].

O CM decorre de alterações genéticas - hereditárias ou adquiridas -, que influenciam no crescimento rápido e descontrolado das células mamárias [5]. Vários tipos de CM são conhecidos [6], entretanto os considerados principais são: carcinoma lobular e carcinoma ductal, diagnosticados em 5%-10% e 80% dos casos respectivamente [5]. Fatores de risco que podem desencadear essa condição estão associados à idade, aspectos da história reprodutiva, hormonais, genéticos e ambientais [6, 7]; além de exposição à radiação ionizante e consumo de álcool [7].

A terapia medicamentosa envolvida na prevenção do câncer de mama inclui medicamentos da classe dos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, MSREs (Ex. tamoxifeno) [8], como também, os inibidores da aromatase (IAs) [9]. O papel desta terapia é reduzir significativamente o risco de a mulher desenvolver câncer de mama receptor hormonal positivo (RH+), o qual consiste na presença de receptores de estrogênio (ER+) e/ou receptores de progesterona (PR+) positivos. O prognóstico do câncer mamário torna-se pior no câncer de mama receptor hormonal negativo (ER- e/ou PR-), tendo em vista a escassez de estratégias que visem a redução de risco direcionado a este tipo de neoplasia [8].

O tratamento com os MSREs e IAs possui limitações. Devido a toxicidade e efeitos adversos apresentados por essas classes de medicamentos, há uma baixa adesão da parte dos pacientes [9]. O maior agravante da terapia com esses agentes é a ineficácia no tratamento do câncer de mama RH negativo [9, 10], tornando-se necessário a busca por novos medicamentos com perfil de toxicidade favorável, bem como a eficácia em reduzir a incidência do câncer de mama RH positivo e negativo. Estudos indicam que as estatinas possuem efeitos pleiotrópicos, sendo efeitos preventivos favoráveis no câncer [11, 12], como por exemplo, a capacidade de reduzir a incidência e recorrência do câncer de mama [9, 13].

As estatinas, pertencentes à classe dos inibidores da HMG-CoA redutase, são largamente utilizados no mundo ocidental no controle da hipercolesterolemia [10]. São classificadas como agentes hipolipemiantes, inibidores seletivos e competitivos da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima-A redutase (HMG-CoA redutase ou HMGCR), enzima chave para a síntese hepática do colesterol [14-19]. A atividade terapêutica dos inibidores da HMG-CoA redutase provém da semelhança estrutural entre as estatinas e HMG-CoA (substrato da HMGCR) [16]. A HMGCR catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato [16, 20, 21]; este por sua vez é metabolizado em isopentenil pirofosfato (IPP) e pirofosfato de dimetilalilo (DMAPP). O Farnesil-pirofosfato (FPP) e Geranylgeranyl Pirofosfato (GGPP) são formados a partir de reações envolvendo DMAPP e IPP; FPP é o precursor na biossíntese de colesterol e esteroides [22]. A inibição de HMGCR pelas estatinas resulta em níveis diminuídos de mevalonato, consequente aumento de receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na superfície das células e aumento do catabolismo de LDL [16].

As estatinas possuem diferentes perfis de lipofilicidade, dividindo-se em hidrofílicas e lipofílicas. A pravastatina e rosuvastatina se enquadram na classe hidrofílica

[16, 17], enquanto pitavastatina [17], sinvastatina, atorvastatina, fluvastatina e lovastatina são classificadas como lipofílicas [16, 23]. As duas classes de estatinas agem inibindo HMG-CoA redutase, no entanto as hidrofílicas demandam absorção mediada por transportador, ao passo que as lipofílicas são distribuídas para vários tecidos por difusão passiva através da membrana hepatocelular [17].

As estatinas interferem na via do mevalonato, responsável por fornecer células com moléculas bioativas fundamentais para que ocorram diversos processos celulares [23, 24]. Os isoprenóides são produtos finais da via do mevalonato; são classificados como isoprenóides de esterol (colesterol) e isoprenóides de não colesterol (dolicol, heme-A, ubiquinona) [19], que demonstraram possuir propriedades supressoras de tumores [11]. Com o bloqueio desta via, há a redução dos níveis de mevalonato e seus produtos finais [23], comprometendo funções celulares críticas, relacionadas à manutenção da integridade da membrana, sinalização, síntese proteica, progressão do ciclo celular [24].

A depleção de FPP e GGPP tem sido demonstrada como um importante efeito antitumoral das estatinas [22]. Os isoprenóides, como os FPP e GGPP, alteram a pós-tradução de múltiplas proteínas, possibilitando que ocorra a prenilação de proteínas [20, 26]. A prenilação desencadeia a ativação de diversas proteínas participantes de caminhos de sinalização - os quais tumores dependem -, como a superfamília Ras/Rho [25, 26].

Assim, as Ras e Rho GTPases interagem com muitas moléculas efetoras, resultando na execução de funções cruciais nas vias celulares, consideradas indispensáveis para a progressão do câncer, tais como: integridade da membrana, adesão celular, motilidade, remodelação do citoesqueleto, sinalização, progressão do ciclo celular, sobrevivência, transformação, angiogênese, fagocitose, endocitose, estresse oxidativo e resposta celular ao estresse genotóxico [23]. Dessa forma, inibindo a produção de, por exemplo, GGPP, as

estatinas podem reduzir a migração celular e ter propriedades antiproliferativas e anti-invasivas [27].

No entanto, as estatinas lipofílicas são consideradas preferíveis às estatinas hidrofílicas como agentes anticancerígenos [25]. Alguns estudos observaram que a utilização de estatinas lipofílicas após o diagnóstico de câncer de mama está associada ao risco reduzido de recidiva e diminuição da mortalidade relacionada a essa neoplasia [10, 25]. Estudos *in vitro* e *in vivo* apontam que após o tratamento com estatinas lipofílicas, nota-se a redução da proliferação de células tumorais, invasividade e sobrevivência dos pacientes [12]. O mecanismo dos efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos induzidos por estatinas em células cancerígenas ainda não estão totalmente claros [25].

Diversos estudos exploraram o potencial anticancerígeno das estatinas no CM. A redução significativa da incidência de câncer em usuários de estatinas foi relatada em estudos observacionais, entretanto os dados apresentados em metanálises são conflitantes [8, 13]. Por outro lado, outros estudos relataram efeito biomodulador das estatinas em mulheres com alto grau de risco, revelando que há a modulação de alguns biomarcadores de risco do câncer de mama por esses medicamentos [9].

A identificação de biomarcadores preditivos para a eficácia das estatinas é vista como fundamental, levando em consideração a heterogeneidade do câncer de mama [12]. Dentre os principais indicadores avaliados em estudos de associação das estatinas e câncer mamário encontram-se: densidade mamográfica (DM), e biomarcadores, como o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) [9, 30], Ki67 [10, 11, 25, 28], proteína C-reativa (PCR) [9, 28, 29].

A densidade mamográfica é tida como a mais aceita dentre os indicadores disponíveis para avaliação do risco de câncer de mama. Esta associa-se a um risco de 4 a 6

vezes maior de câncer mamário em mulheres com DM alta (definida como extremamente densa ou > 75% de densidade) [28].

O fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) está associado ao risco, sobretudo em mulheres na pré-menopausa. Evidências indicam que a inibição de mevalonato pelas estatinas, pode afetar a expressão do IGF-1 [28].

O marcador mais amplamente utilizado para a avaliação de proliferação tumoral no câncer de mama é o Ki67 [11, 25]. Este é expresso durante todas as fases ativas do ciclo celular (G1, S, G2, M), o qual consiste no acontecimento de um conjunto de fases que possuem o objetivo de impulsionar a divisão celular e a replicação do DNA. Nas células de câncer mamário, o sistema de controle do ciclo celular se mostra desregulado, resultando na proliferação celular anormal [25].

E também, a PCR um marcador de inflamação que tem se mostrado de grande interesse como biomarcador de risco. Estudos avaliaram alguns fatores associados ao risco da ocorrência de câncer de mama em indivíduos do sexo feminino na pós-menopausa e a inflamação sistêmica mediada pela PCR, que é considerada um fator de risco independente [9].

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos preventivos e anticancerígenos das estatinas no câncer de mama, por meio de revisão sistemática da literatura.

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de investigar a associação entre o uso das estatinas e a ocorrência ou prognóstico do câncer de mama.

2.1. COLETA DE DADOS

A pesquisa foi realizada no dia 21 de março de 2018, nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*. Os unitermos utilizados na busca foram pesquisados e identificados via *mesh terms*. Foram eles: "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Tumor, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Breast Cancer" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" AND "Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase Inhibitors" OR "Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase" OR "Reductase Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-CoA" OR "Inhibitors, HMG-CoA Reductase" OR "Inhibitors, HMG CoA Reductase" OR "HMG-CoA Reductase Inhibitors" OR "Statins, HMG-CoA" OR "HMG-CoA Statins" OR "Statins, HMG CoA" OR "Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-CoA" OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Inhibitors" OR "Statins" OR "Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A" OR "Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Inhibitors" OR "Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A".

2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Como critério de inclusão foram considerados: (1) estudos clínicos em humanos; (2) estudos em língua inglesa ou portuguesa; (3) estudos com enfoque no câncer de mama; (4) estudos que contemplaram variáveis relacionadas ao uso de estatinas e a prevenção e tratamento do câncer de mama, taxa de mortalidade, benefícios/males no câncer de mama, tipos de estatinas mais eficazes no tratamento do câncer de mama, mecanismo de ação das estatinas associado ao efeito antineoplásico; (5) população-alvo composta por indivíduos do sexo feminino.

2.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estudos que não contemplaram o tema da pesquisa, como também relatos e séries de casos, artigos de metanálise, revisão, revisão sistemática, revisão de literatura, dissertação, teses não foram incluídos na pesquisa.

2.4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos ocorreu de acordo com as seguintes etapas: (1) Exclusão de artigos duplicados; (2) Exclusão dos artigos de revisão; (3) Leitura dos títulos e resumos dos artigos, a fim de realizar a seleção de estudos; (4) Leitura na íntegra dos artigos selecionados. As etapas ocorreram no período de 08 de abril à 29 de maio de 2018.

2.5. EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS

A partir dos artigos selecionados, foram extraídos os seguintes dados a serem apresentados em forma de tabelas: autores, ano, país, objetivo do estudo, origem da

população estudada e idade ou objeto do estudo, número amostral, estatina investigada, desfechos (relacionados à ocorrência de câncer de mama ou ao seu prognóstico), fatores confundidores, resultados principais. A extração de dados ocorreu no período de 03 a 06 de junho de 2018.

A **Tabela 1** destaca os aspectos mais relevantes das estratégias utilizadas para a elaboração do presente estudo.

Tabela 1. Descrição da estratégia da revisão sistemática da literatura.

Definição	Descrição
População/ Participantes	Mulheres diagnosticadas com câncer de mama que realizaram ou não uso prévio de estatinas.
Intervenção	Qualquer agente pertencente a classe dos inibidores da HMG-CoA redutase, também conhecidos como estatinas.
Controle ou comparação	O uso de nenhuma estatina, diferentes tipos de estatinas ou placebo.
Desfecho (“ <i>outcomes</i> ”)	Efeito benéfico, anticancerígeno ou preventivo das estatinas sobre o câncer de mama.
Tipo de estudo	Estudos clínicos.

3. RESULTADOS

A busca nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science* gerou um total de 368, 3752 e 362 artigos respectivamente, resultando em 4482 artigos no total. Quinhentos e vinte e cinco artigos duplicados foram excluídos, além de 492 artigos de revisão. Após a leitura dos títulos e resumos, 20 artigos foram selecionados. Portanto, realizou-se a leitura na íntegra dos 20 artigos, dos quais foram excluídos 08 artigos, que não atendiam aos critérios de inclusão, totalizando 12 estudos. A **Figura 1** retrata o fluxograma do processo completo de seleção dos artigos, enquanto a **Tabela 2** reúne os dados extraídos de cada artigo.

As características dos 12 estudos analisados são expostas na **Tabela 2**. Os estudos analisados foram publicados no período de 2005 a 2017, sendo em sua maioria, publicações de autores dos Estados Unidos. Todos os trabalhos investigados, sobre câncer de mama, possuíram indivíduos do sexo feminino como população alvo. Além da idade dos indivíduos estudados, o número amostral demonstrou grande variação. Os autores dão enfoque principalmente nas estatinas lipofílicas, sendo possível observar que apenas 4 estudos possuem estatinas hidrofílicas em suas investigações.

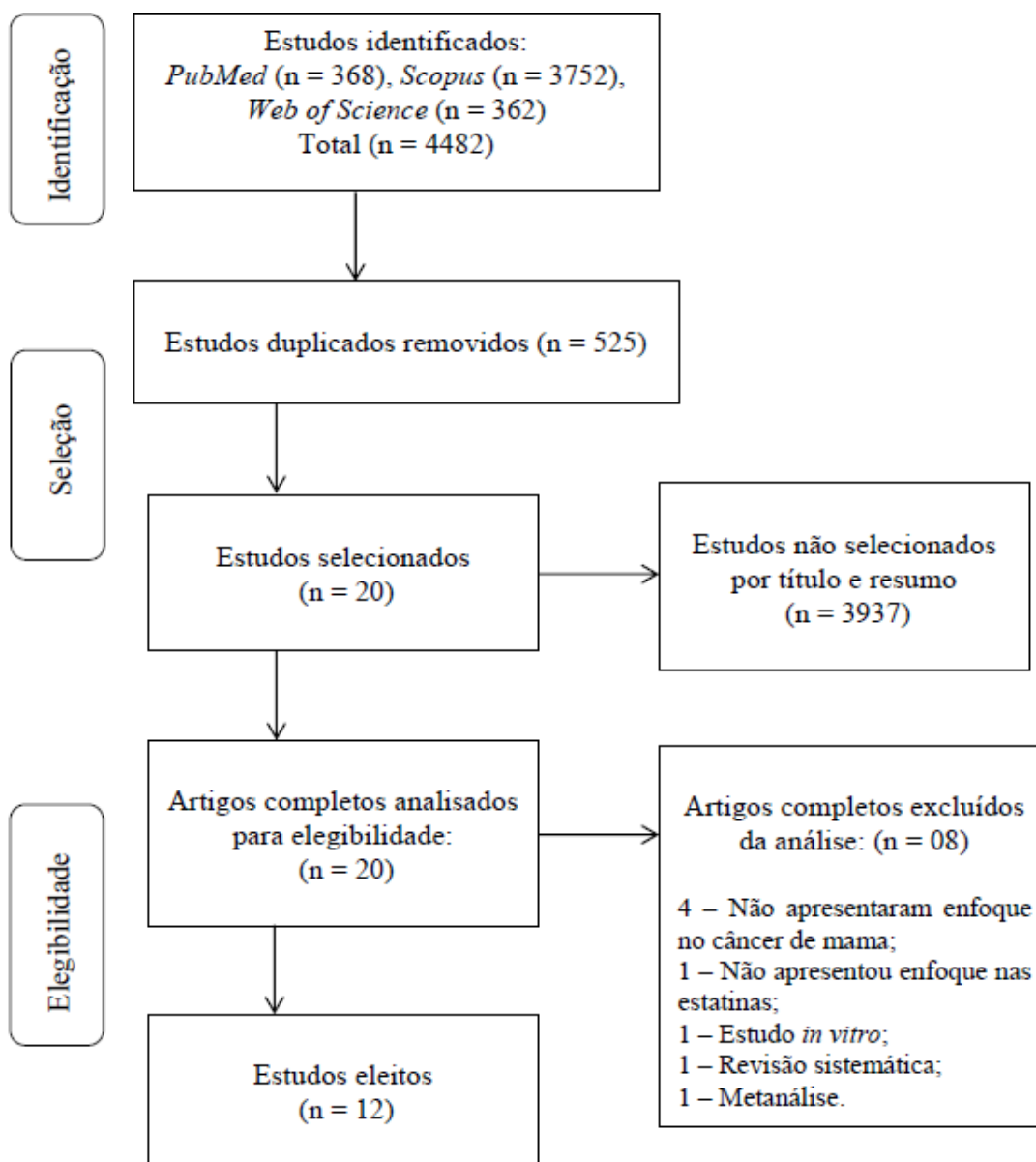


Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos.

Tabela 2. Estudos sobre o efeito das estatinas no risco e prognóstico do câncer de mama (n = 12).

Autores, ano	País	Objetivo do estudo	Origem da população estudada	Idade	Número amostral	Estatina, dose, tempo de tratamento	Desfecho	Ajuste para fatores confundidores	Resultados principais
Vinayak S, et al. 2013	Estados Unidos	Investigar o efeito da lovastatina na modificação de biomarcadores associados ao câncer de mama em mulheres de alto risco	NI	Mediana: 45 anos (25 a 62 anos).	30	Lovastatina 40 mg 2 vezes ao dia, por 6 meses.	Desfecho primário: citologia ductal da mama. Desfechos secundários: CT, LDL, PCR, IGF-1, IGFBP-3, isoprostano urinário, 8-oxodG, densidade mamográfica, genótipo HMG.	-	Não foram observadas alterações significativas na citologia ductal da mama ou nos biomarcadores de soro e urina envolvidos nas vias inflamatórias e oxidativas do dano ao DNA, ou no biomarcador de imagem da densidade mamográfica.
Arun BK, et al. 2016	Estados Unidos	Investigar o potencial do efeito quimiopreventivo da atorvastatina em biomarcadores no tecido mamário e soro de mulheres com risco aumentado.	<i>UTMDACC, Breast Medical Oncology High Risk Clinic.</i>	Mediana: 52 anos.	66	Atorvastatina 0 (nenhuma dose) ou 10, 20 ou 40 mg diários, por 3 meses.	Desfecho primário: Ki67. Desfechos secundários: PCR, CT, LDL, HDL, EGFR, pEGFR, bcl-2, genótipo HMG, atorvastatina e seus metabólitos.	Estado pré vs pós-menopausa.	Reduções significativas foram observadas na PCR sérica, CT e LDL nos pacientes. Além de aumento nos metabólitos da atorvastatina no soro e da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) na mama. Nenhuma alteração foi observada em outros biomarcadores teciduais.
Lazzeroni M, et al. 2012	Itália	Analisar a eficácia e a segurança de uma administração diária de nimesulida ou sinvastatina indivíduos do sexo feminino com maior risco de câncer de mama, principalmente com risco de tumores não responsivos a hormônios.	NI	18 – 65 anos	150	Sinvastatina 20 mg por dia, durante 12 meses.	Desfecho primário: Ki67, citologia ductal da mama. Desfecho secundário IGF-I, IGFBP-1-2-3, estradiol, sulfato de estrona, sulfato de DHEA, SHBG, prolactina, PCR.	Estado pré vs pós-menopausa.	Não foram relatados quaisquer resultados sobre a investigação dos biomarcados associados ao CM, tendo em vista que este estudo possui enfoque na metodologia e aspectos operacionais do ensaio clínico.

Tabela 1. Continuação.

Higgins MJ, et al. 2012	Estados Unidos	Investigar potenciais biomarcadores da atividade quimiopreventiva da sinvastatina, para posterior avaliação e validação em ensaios prospectivos maiores de quimioprevenção.	NI	Mediana: 53 anos (38 a 74 anos).	50	Sinvastatina 40 mg por dia durante 24–28 semanas.	Desfecho primário: Estrogênio sérico, densidade mamográfica mamária. Desfecho secundário: PCR, CT, LDL, triglicérides.	Estado pré vs pós-menopausa.	Diminuições significativas nas concentrações séricas de PCR, colesterol total, LDL e triglicérides foram observadas. O tratamento com sinvastatina reduziu as concentrações de sulfato de estrona na população de estudo. Não foram observadas alterações significativas nas concentrações circulantes de estradiol, densidade mamográfica mamária.
Bjarnadottir O, et al. 2012	Suécia	Investigar os efeitos induzidos pela estatina na proliferação tumoral e na expressão de HMGCR ao analisar a HMGCR como um marcador preditivo da resposta das estatinas no tratamento do câncer de mama.	NI	Mediana: 63 anos (35 a 89 anos).	50	Atorvastatina, 80 mg por dia durante 2 semanas.	Desfecho primário: Ki67. Desfecho secundário: HMGCR.	-	Foi observada a regulação positiva de HMGCR após o tratamento com atorvastatina, além da redução na expressão de Ki67. A expressão de Ki67 pós-tratamento foi inversamente correlacionada com a expressão de HMGCR pós-tratamento.
Desai P, et al. 2013	Estados Unidos	Avaliar a relação entre estatinas e risco de câncer de mama, analisando dados atualizados da <i>Women's Health Initiative (WHI)</i> , com aproximadamente quatro anos adicionais de acompanhamento e 3.047 casos adicionais de câncer de mama.	Participantes de estudos anteriores da <i>Women's Health Initiative (WHI)</i> .	50-79 anos.	11,584	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, por um período inferior a 1 ano ou entre 1 e 3 anos ou superior ou igual a 3 anos.	-	-	Não foram observadas alterações no estágio, grau ou status do receptor hormonal do tumor.
Feldt M, et al. 2015	Suécia	Investigar os potenciais efeitos induzidos pela estatina nos reguladores do ciclo celular central ciclina D1 e p27.	NI	Mediana: 63 anos (35 a 89 anos).	42	Atorvastatina, 80mg por dia, durante 2 semanas.	Desfecho primário: Ki67. Desfecho secundário: RE, RP, HER2, Ciclina D1, p27.	-	Alterações significativas não foram observadas na expressão de RE, RP e HER2 após o tratamento com atorvastatina. Foi observada a diminuição da expressão de ciclina D1 e aumento da expressão de p27.

Tabela 1. Continuação.

Ji Y, et al. 2016	Estados Unidos	Explorar em mulheres de alto risco na pré-menopausa o efeito da atorvastatina (estatina lipofílica), em biomarcadores de risco de câncer de mama: densidade mamográfica (DM) e fator de crescimento de insulina 1 (IGF-1).	NI	Mediana: 43 anos (35 a 50 anos).	47	Atorvastatina, 40 mg por dia, durante 12 meses.	Desfecho primário: DM. Desfecho secundário: IGF-1.	-	Não foi observado nenhum efeito significativo da atorvastatina na densidade mamográfica. Entretanto, houve uma diminuição significativa no CT e LDL. Além disso, foi notado o aumento de IGF-1 sérico.
Desai P, et al. 2015	Estados Unidos	Avaliar a associação entre estatinas e estágio do câncer de mama e mortalidade na <i>Women's Health Initiative</i> .	Participantes de estudos anteriores da <i>Women's Health Initiative (WHI)</i> .	50-79 anos	128.675	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, por menos de 1 ano ou entre 1 e 3 anos ou 3 anos ou mais.	Morbidade e mortalidade por câncer de mama.	-	Foram observadas associações entre o uso de estatinas lipofílicas e redução no diagnóstico de câncer de mama em estágio avançado e também em mulheres com cancer positivo para o receptor de estrogênio. Avaliou-se que a mortalidade por câncer de mama foi relativamente menor em usuários de estatina.
Garwood ER, et al. 2009.	Estados Unidos	Investigar o impacto biológico da exposição a curto prazo de estatinas lipofílicas em câncer de mama <i>in situ</i> e invasivo através de biomarcadores pareados de tecido, sangue e imagem.	<i>University of California San Francisco and Marin General Hospital(CA); Dana Farber Cancer Center and South Shore Hospital(MA); University of Chicago (IL); Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY)</i> .	Mediana: 55 anos.	40	Fluvastatina, 80 mg/dia ou 20 mg/dia) durante 3-6 semanas.	Desfecho primário: Ki67. Desfecho secundário: CC3, CT, PCR.	-	Foram observados efeitos evidentes apenas em tumores de alto grau, onde notaram a diminuição da proliferação tumoral e aumento da apoptose. Além disso, foi observada a redução dos níveis de colesterol. Não houve alterações significativas na PCR.

Tabela 1. Continuação.

Heart Protection Study Collaborative Group, 2005.	Reino Unido	Investigar os efeitos da redução do colesterol sobre a mortalidade por causa específica, incidência de cancer e outras grandes morbidades em diversas circunstâncias.	NI	40-80 anos.	20.536	Sinvastatina, 40 mg por dia, durante 5 anos.	Desfecho primário: Células basais de carcinoma, células escamosas de carcinoma. Desfecho secundário: CT.	-	Foi observado que a redução das concentrações de colesterol total em mais de 1 mmol / L por uma média de 5 anos não produz efeitos adversos na mortalidade não vascular ou incidência de câncer.
Wang A. et al. 2016.	Estados Unidos	Investigar a associação entre o uso de estatinas e sobrevivência de todos os cânceres em uma coorte prospectiva de mulheres na pós-menopausa, utilizando dados do Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS) e Ensaio Clínico (WHI-CT).	Participantes de estudos anteriores da <i>Women's Health Initiative (WHI)</i> .	50-79 anos.	17.285	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, por tempo inferior a 3 anos ou entre 3 e 5 anos ou entre 5 e 10 anos ou superior a 10 anos.	Desfecho primário: Tempo da incidência do câncer até a morte por câncer. Desfecho secundário: Tempo desde a inscrição, até a incidência do câncer.	-	O risco significativo menor de morte por câncer foi observado entre os usuários de estatinas, não sendo dependente da potência da estatina (lipofílica/hidrofílica).

4. DISCUSSÃO

Os inibidores da HMG-CoA redutase são considerados fortes candidatos para atuar na redução do risco [8, 27] e prevenção da recorrência do CM [30]. O perfil de segurança e a tolerabilidade do tratamento com as estatinas [8, 10] são alguns dos motivos que incentivam a realização de estudos com a finalidade de comprovar a eficácia dessa classe de medicamentos associadas ao CM.

Estudos pré-clínicos indicam o efeito favorável das estatinas lipofílicas sobre a inibição do crescimento de linhas celulares ER negativas [8, 10]. Além disso, estudos epidemiológicos demonstram melhor prognóstico [31] e redução do risco de câncer de mama em indivíduos que fizeram uso de estatinas lipofílicas [8].

Diversos desfechos de estudos pré-clínicos apoiam o possível efeito protetor que as estatinas apresentam em relação ao desenvolvimento do CM, com a elucidação de potenciais mecanismos de ação anti-tumoral das estatinas. Esses agentes hipolipemiantes atuam pela inibição da HMG-CoA redutase, podendo apresentar atividades antiproliferativas, anti-invasivas e apoptóticas. Estudos exploraram as diferentes classes de estatinas com o intuito de avaliar a eficácia anticancerígena apresentada por cada uma. As estatinas hidrofílicas, ao contrário das lipofílicas, não possuem a capacidade de penetrar a membrana plasmática, sugerindo que a captação celular das estatinas lipofílicas pode estar associada à inibição do crescimento celular [32].

Nota-se, contudo, que os achados de estudos clínicos que investigaram a associação entre o uso estatinas e a ocorrência e prognóstico do câncer de mama não são consistentes [11, 32], tendo em vista que enquanto estudos observacionais relatam redução significativa de risco de CM entre as usuárias de estatinas, metanálises comumente não confirmam os efeitos favoráveis desses medicamentos [8].

Um grande estudo observacional prospectivo revelou não haver relação entre o uso de estatinas e o risco de mama, tendo em vista que não observaram redução significativa do risco câncer em indivíduos que utilizaram sinvastatina, por análises multivariadas [32]. Em concordância com este achado, Vinayak et al. não observaram mudanças nos biomarcadores associados ao risco de CM - citologia do ducto mamário, lipídios séricos, PCR, IGF-1 - após o uso de lovastatina por pacientes de alto risco de desenvolvimento de CM. Embora os resultados tenham sido considerados inconclusivos, os autores destacam que não foi possível excluir um potencial benefício da lovastatina na prevenção do CM [8].

Na literatura, são numerosos os estudos abordando os efeitos pleiotrópicos e independentes de colesterol exercidos pelos inibidores da HMG-CoA redutase, como por exemplo, efeitos anticancerígenos. Bjarnadottir et al. demonstraram alterações significativas da expressão de genes relacionados à via da MAP-quinase e apoptose, sugerindo efeitos inibidores do câncer induzidos pela estatina. Os resultados foram confirmados *in vitro* em linhagens celulares de CM, os quais mostraram a redução da proliferação de células tumorais, invasividade e sobrevivência após o tratamento [12]. O tratamento de fluvastatina em CM de alto grau (estágio 0/1) foi capaz de reduzir a proliferação tumoral e aumentar a atividade apoptótica. Segundo Garwood et al., a apoptose do tumor demonstrou um aumento em 38% dos indivíduos, permanecendo estável em 41% e diminuiu em 21% [29].

Arun et al. avaliaram, em mulheres de alto risco para desenvolvimento de câncer de mama e tratadas com atorvastatina, biomarcadores no soro (PCR, perfil lipídico) e em amostras de tecido mamário obtidas por punção aspirativa por agulha fina (Ki67, Bcl-2, EGFR, pEGFR), além da atorvastatina e seus metabólitos no soro e em amostras de tecido mamário. Os autores puderam notar a redução significativa na PCR sérica, colesterol e lipoproteína de baixa densidade (LDL) no soro, e aumento dos metabólitos da atorvastatina

no soro e no tecido mamário, sugerindo o acesso da estatina estudada às células de câncer de mama [9]. Durante o tratamento com sinvastatina, Higgins et al. demonstraram uma significativa redução do colesterol total, LDL, triglicerídeos e PCR na população de estudo. Além disso, mostraram que a sinvastatina atuou diminuindo as concentrações circulantes de estrona, cuja atividade quimiopreventiva ainda necessita ser mais investigada [13]. Ji et al. também demonstraram redução esperada do colesterol total e LDL após o tratamento com atorvastatina, além de inalteração da densidade demográfica, porém aumento do IGF-1 sérico [28]. Este último achado foi considerado inesperado pelos autores, considerando que a concentração circulante de IGF-1 representa fator de risco para o CM.

Há evidências de que as estatinas inibem o crescimento celular, com parada G1 [25, 28], levando a uma redução da transição para as fases S e G2/M do ciclo celular, e de que os efeitos antiproliferativos das estatinas podem ser impulsionados pelos efeitos dos reguladores do ciclo celular (ciclina D1 e p27), haja vista que Feldt et al. apontaram uma redução significativa na expressão de ciclina D1 e aumento na expressão de p27. A ciclina D1 é um regulador da transição G1/S no ciclo celular, sendo super expressa no câncer de mama. A regulação da transição da fase G0 para S envolve o inibidor de CDK, p27. No CM o supressor tumoral p27 é frequentemente desregulado, onde a redução da expressão do p27 associa-se com o aumento da proliferação, alto grau tumoral [25].

5. CONCLUSÃO

A análise sistemática da literatura a respeito do tratamento com os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) de pacientes do sexo feminino com câncer de mama, ou com alto risco de desenvolvimento desta neoplasia, realizada no presente estudo, não permitiu confirmar ou afastar o efeito destes fármacos em promover redução do risco ou melhora do prognóstico desta neoplasia. Assim, há a necessidade de estudos clínicos adicionais que possam elucidar a potencial atividade quimiopreventiva das estatinas, além da possível obtenção de resultados mais consistentes e homogêneos em cada estudo.

Apesar de estudos anteriores que abordaram a associação do câncer de mama e tratamento com estatinas tenham mostrado resultados promissores, são necessários mais estudos - estudos prospectivos, grandes, randomizados, estudos clínicos de fase III - com a finalidade de investigar com detalhe a potencial atividade anticancerígena das estatinas, levando em consideração a diversidade de resultados heterogêneos expressos em estudos associados ao tema presentes na literatura.

REFERÊNCIAS

- [1] Instituto Nacional do Câncer - INCA. Tipos de câncer. 2017. Disponível em:<http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 04 de Jun. 2018
- [2] Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget*. 2017 Apr 25; 8(17): 27990–27996.
- [3] Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med*. 2013 Aug;274(2):113-26.
- [4] Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Feb;107(3):309-30.
- [5] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Prevenção e Vigilância, Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. *A mulher e o câncer de mama no Brasil*. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
- [6] Instituto Nacional do Câncer - INCA. Tipos de câncer - mama. 2017. Disponível em:<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer_mama>. Acesso em: 04 de Jun. 2018.
- [7] PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Breast Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. 2017 Dec 20. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65906/>.

- [8] Vinayak S, Schwartz EJ, Jensen K, Lipson J, Alli E, McPherson L, et al. A clinical trial of lovastatin for modification of biomarkers associated with breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* novembro de 2013;142(2):389–98.
- [9] Arun BK, Gong Y, Liu D, Litton JK, Gutierrez-Barrera AM, Jack Lee J, et al. Phase I biomarker modulation study of atorvastatin in women at increased risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* julho de 2016;158(1):67–77.
- [10] Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A, Serrano D, Cazzaniga M, Mora S, Casadio C, et al. Breast ductal lavage for biomarker assessment in high risk women: rationale, design and methodology of a randomized phase II clinical trial with nimesulide, simvastatin and placebo. *BMC Cancer.* dezembro de 2012;12:575.
- [11] Bjarnadottir O, Romero Q, Bendahl P-O, Jirstrom K, Ryden L, Loman N, et al. Targeting HMG-CoA reductase with statins in a window-of-opportunity breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treat.* abril de 2013;138(2):499–508.
- [12] Bjarnadottir O, Kimbung S, Johansson I, Veerla S, Jonsson M, Bendahl P-O, et al. Global Transcriptional Changes Following Statin Treatment in Breast Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2015;21(15):3402–11. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-14-1403>
- [13] Higgins MJ, Prowell TM, Blackford AL, Byrne C, Khouri NF, Slater SA, et al. A short-term biomarker modulation study of simvastatin in women at increased risk of a new breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* fevereiro de 2012;131(3):915–24.
- [14] Shai A, Rennert HS, Lavie O, Ballan-Haj M, Bitterman A, Steiner M, et al. Statins, aspirin and risk of venous thromboembolic events in breast cancer patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2014 Jul;38(1):32-8.

- [15] Nickels S, Vrieling A, Seibold P, Heinz J, Obi N, Flesch-Janys D, et al. Mortality and recurrence risk in relation to the use of lipid-lowering drugs in a prospective breast cancer patient cohort. *PLoS One*. 2013 Sep 25;8(9):e75088.
- [16] Matuszewicz L, Meissner J, Toporkiewicz M, Sikorski AF. The effect of statins on cancer cells--review. *Tumour Biol*. 2015 Jul;36(7):4889-904.
- [17] Brault M, Ray J, Gomez YH, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism*. 2014 Jun;63(6):735-45.
- [18] Portela AS, Neto ANM, Silva PCD, Simões MOS, Almeida MG. Estatinas x ácido lipóico na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2014;35(1):09-15.
- [19] Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, Müller K, Ahlbory K, Linz W, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001 Jun;37(6):1450-7.
- [20] Ahern TP, Lash TL, Damkier P, Christiansen PM, Cronin-Fenton DP. Statins and breast cancer prognosis: evidence and opportunities. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):e461-8.
- [21] Graaf MR, Richel DJ, van Noorden CJ, Guchelaar HJ. Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat Rev*. 2004 Nov;30(7):609-41.
- [22] Thurnher M, Nussbaumer O, Gruenbacher G. Novel aspects of mevalonate pathway inhibitors as antitumor agents. *Clin Cancer Res*. 2012 Jul 1;18(13):352431.
- [23] Osmak M. Statins and cancer: current and future prospects. *Cancer Lett*. 2012;324(1):1-12.

- [24] Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1792-802.
- [25] Feldt M, Bjarnadottir O, Kimbung S, Jirström K, Bendahl PO, Veerla S, et al. Statin-induced anti-proliferative effects via cyclin D1 and p27 in a window-of-opportunity breast cancer trial. *J Transl Med*. 2015 Apr 29;13:133.
- [26] Chae YK, Valsecchi ME, Kim J, Bianchi AL, Khemasuwan D, Desai A, et al. Reduced risk of breast cancer recurrence in patients using ACE inhibitors, ARBs, and/or statins. *Cancer Invest*. 2011 Nov;29(9):585-93.
- [27] Desai P, Lehman A, Chlebowski RT, Kwan ML, Arun M, Manson JE, et al. Statins and breast cancer stage and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control*. abril de 2015;26(4):529–39.
- [28] Ji Y, Rounds T, Crocker A, Sussman B, Hovey RC, Kingsley F, et al. The effect of atorvastatin on breast cancer biomarkers in high-risk women. *Cancer Prev Res*. 2016;9(5):379–84.
- [29] Garwood ER, Kumar AS, Baehner FL, Moore DH, Au A, Hylton N, et al. Fluvastatin reduces proliferation and increases apoptosis in women with high grade breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):137–44.
- [30] Wang A, Aragaki AK, Tang JY, Kurian AW, Manson JAE, Chlebowski RT, et al. Statin use and all-cancer survival: Prospective results from the Women's Health Initiative. *Br J Cancer* [Internet]. 2016;115(1):129–35. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.149>
- [31] Borgquist S, Giobbie-Hurder A, Ahern TP, Garber JE, Colleoni M, Láng I, et al. Cholesterol, cholesterol-lowering medication use, and breast cancer outcome in the BIG 1-98 study. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1179–88.
- [32] Desai P, Chlebowski R, Cauley JA, Manson JE, Wu C, Martin LW, et al. Prospective

analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* outubro de 2013;22(10):1868–76.