



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INFLUÊNCIA DA TERAPÊUTICA COM ESTATINAS NO
CANCRO DA MAMA**

Trabalho submetido por
Carolina Cristóvão de Azevedo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INFLUÊNCIA DA TERAPÊUTICA COM ESTATINAS NO
CANCRO DA MAMA**

Trabalho submetido por
Carolina Cristóvão de Azevedo
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutora Isabel Margarida Costa

Outubro de 2014

Dedicatória

*À pessoa que me faz mais falta,
que é dona do meu coração,
que sempre acreditou,
que tanto me ensinou,
que me viu crescer,
mas não tanto quanto gostava.*

A ti avó Nita.

Agradecimentos

À Doutora Isabel Margarida Costa pela colaboração, disponibilidade, orientação e transmissão de conhecimentos científicos.

À minha família, em especial aos meus pais e irmã, pela paciência, incentivo, apoio e amor incondicionais. Vocês são os meus pilares e modelos de coragem.

Ao meu melhor amigo, João Santana, por estar sempre disposto a ajudar e por estar sempre presente nos momentos de dúvida.

À Joana Agostinho pelo companheirismo e amizade durante todo o percurso académico.

Aos meus restantes colegas de turma pela força, união e partilha.

À Catarina Rosa pelo apoio, motivação e ombro amigo.

Ao João Madeira pelo carinho e por acreditar em mim.

Aos restantes que fazem parte da minha vida e que de alguma maneira me acompanharam nesta etapa.

Resumo

O cancro da mama é o tipo de cancro mais comum nas mulheres, tendo uma maior prevalência nos países desenvolvidos. Apesar dos grandes avanços no tratamento desta patologia, a sua incidência, mortalidade e recorrências atuais continuam a ser alvos de preocupação. O cancro da mama tem um carácter heterogéneo, apresentando vários subtipos com características distintas. Ademais, os tratamentos utilizados estão associados a uma elevada toxicidade transitória, menor qualidade de vida e elevados custos. Deste modo, continuam a ser estudadas novas estratégias terapêuticas que previnam o aparecimento e progressão desta doença de forma segura e eficaz.

Existe evidência pré-clínica e epidemiológica que suporta o facto das estatinas, grupo de fármacos frequentemente utilizado no tratamento da hipercolesterolemia, poderem ser usadas como parte da terapêutica antineoplásica no cancro da mama. Os mecanismos pelos quais exercem os seus efeitos estão, principalmente, associados à manipulação da "via do mevalonato", que pode conduzir tanto à redução do colesterol, como a outras variações. Estas variações, designadas efeitos pleiotrópicos, permitem uma inibição dos compostos isoprenóides, necessários para as funções vitais das células. No entanto, alguns autores não são consensuais na defesa desta relação, tornando esta temática controversa e inconclusiva. Para além disso, os diferentes estudos apresentam diversas limitações.

Uma vez que as estatinas são muito utilizadas por serem seguras, geralmente bem toleradas e com um preço acessível, é de todo o interesse a realização de novos ensaios clínicos com protocolos standardizados que possam comprovar esta teoria, que poderá ter um importante impacto na saúde pública.

Com o objetivo de compreender a relação entre a terapêutica com estatinas e o cancro da mama, foi realizada uma descrição detalhada desta patologia, uma exposição da farmacologia das estatinas e uma revisão sistemática da literatura científica que os associa, a partir da qual se efetuou uma comparação de diversos estudos.

Palavras-chave: cancro da mama; estatinas; terapêutica antineoplásica; efeitos pleiotrópicos.

Abstract

Breast cancer is the most common type of cancer in women, with higher prevalence in developed countries. Despite major advances in the treatment of this disease, its current incidence, mortality and recurrences continue to be targets of concern. Breast cancer has a heterogeneous character presenting several subtypes with distinct characteristics. Moreover, the treatments are associated with a transitory high toxicity, reduced life quality and high costs. Thus, new therapeutic strategies to prevent safely and effectively the onset and progression of this disease continue to be studied.

There is pre-clinical and epidemiological evidence supporting the fact that the class of drugs called statins, commonly used in the treatment of hypercholesterolemia, can be used as part of antineoplastic therapy in breast cancer. The mechanisms by which statins exert their effect are mainly associated with the manipulation of the "mevalonate pathway" which can lead both to lower cholesterol as to other variations. This variations called pleiotropic effects allow an inhibition of isoprenoid compounds which are required for the vital functions of cells. However, some authors are not consensual in the defense of this relationship by making this a controversial and inconclusive thematic. In addition, different studies have several limitations.

Since statins are widely used for being safe and generally well tolerated with an affordable price, it is of great interest to conduct further clinical trials with standardized protocols that can prove this theory which may have an important impact on public health.

In order to understand the relationship between statins therapy and breast cancer a detailed description of this condition was made as well as a pharmacological exposure of statins and a systematic review of scientific literature which was used to make a comparison of several studies.

Key words: breast cancer; statins; antineoplastic therapy; pleiotropic effects.

Índice Geral

<i>Dedicatória</i>	3
<i>Agradecimentos</i>	5
<i>Resumo</i>	7
<i>Abstract</i>	9
<i>Índice de Figuras</i>	15
<i>Índice de Tabelas</i>	17
<i>Lista de Abreviaturas</i>	19
1. Introdução	21
2. Cancro da mama	23
2.1. Anatomia e Fisiologia da mama	23
2.2. Epidemiologia	25
2.3. Fatores de Risco	27
2.4. Sintomas	29
2.5. Estadiamento	30
2.6. Ciclo celular das células do cancro da mama	32
2.6.1. Regulação do ciclo celular	34
2.7. Tipos de Cancro da Mama	35
2.8. Deteção	38
2.9. Diagnóstico	41
2.10. Prevenção	44
2.11 Tratamento	44
2.11.1. Cirurgia	45
2.11.2. Radioterapia	46
2.11.3. Quimioterapia	47
2.11.4. Hormonoterapia	47
2.11.5. Terapêutica alvo/dirigida	48

2.12. Complicações do tratamento	48
3. Estatinas	49
3.1. Mecanismo de ação	50
3.2. Indicações terapêuticas	53
3.3. Classificação	54
3.4. Metabolismo	55
3.5. Efeitos secundários/Reações adversas	57
3.6. Influência no Cancro da mama	59
3.6.1. Mecanismos de inibição da proliferação, sobrevivência e metástases tumoriais.....	62
3.6.1.1. Influência em AKT, NF- κ B, BclXL e PTEN	62
3.6.1.2. Influência na vimentina e em caspases.....	64
3.6.1.3. Influência no Óxido Nítrico (NO)	64
3.6.1.4. Influência nas Espécies Reativas de Oxigénio (ERO).....	65
3.6.1.5. Influência no gene p53.....	65
3.6.1.6. Influência em MAPK/JNK quinase/MEK/ERK.....	66
3.6.1.7. Influência em p21 e p27	66
3.6.1.8. Influência na proteína RB	67
3.6.1.9. Influência no ki67	67
3.6.1.10. Influência nas MMP	68
3.6.1.11. Influência no complexo FT-FVIIa.....	68
3.6.1.12. Influência no uPA e TNF-a.....	69
3.6.2. Influência em conjunto com outros fármacos.....	71
3.6.3. Importância das Estatinas lipofílicas	72
3.6.4. Influência na obesidade e nos níveis de estrogénio	73
3.6.5. Influência em recorrências tumorais no osso.....	73

3.6.6. Influência em diferentes tipos de cancro da mama	74
3.6.6.1. Carcinoma inflamatório primário	74
3.6.6.2. Cancro da mama RE-	74
4. Conclusão	77
5. Bibliografia	81
ANEXOS	

Índice de Figuras

<i>Figura 1</i> - Anatomia da mama	23
<i>Figura 2</i> - Drenagem linfática da mama	24
<i>Figura 3</i> - Evolução da incidência das principais doenças oncológicas de 2005 a 2007 em Portugal.....	26
<i>Figura 4</i> - Previsão de novos casos de cancro da mama para Portugal em 2035	26
<i>Figura 5</i> - Pele "casca de laranja"	30
<i>Figura 6</i> - Etapas e fases do ciclo celular	33
<i>Figura 7</i> - Papel das ciclinas, CDK, p21 e p27 no ciclo celular	34
<i>Figura 8</i> - Diferenciação entre Lóbulos e Ductos Mamários	36
<i>Figura 9</i> - Carcinoma inflamatório da mama	37
<i>Figura 10</i> - Doença de Paget	38
<i>Figura 11</i> - Exame clínico da mama.....	38
<i>Figura 12</i> - Mamografia.....	39
<i>Figura 13</i> - Microcalcificações detetadas numa mamografia.....	39
<i>Figura 14</i> - Termografia	41
<i>Figura 15</i> - Massa sólida numa Ecografia	42
<i>Figura 16</i> - Galactograma com visualização de irregularidades nos canais mamários .	43
<i>Figura 17</i> - Peito feminino antes (A) e depois (B) de uma reconstrução mamária	46
<i>Figura 18</i> - Ação das estatinas na biossíntese de colesterol	50
<i>Figura 19</i> - Influência das proteínas Rho e Rac na "via do mevalonato"	52
<i>Figura 20</i> - Estrutura química dos vários tipos de estatinas	55
<i>Figura 21</i> - Semelhança estrutural entre HMG-CoA e Sinvastatina.	56
<i>Figura 22</i> - Mecanismos das estatinas que podem induzir toxicidade muscular.....	58
<i>Figura 23</i> - Sobrevida livre de doença com a utilização ou não utilização de estatinas	60
<i>Figura 24</i> - Cascata de elementos necessários na proliferação, sobrevivência, motilidade e invasão de células cancerígenas.....	61
<i>Figura 25</i> - Ação da sinvastatina na proliferação e sobrevivência de células cancerígenas da mama	63
<i>Figura 26</i> - Efeito das estatinas na cascata de MAPK.....	66
<i>Figura 27</i> - Sobrevida livre de doença com o utilização de IECA, estatinas, ambos ou nenhum dos fármacos	72

Índice de Tabelas

<i>Tabela 1</i> - Fatores de risco modificáveis e não modificáveis do cancro da mama	29
<i>Tabela 2</i> - Sistema de estadiamento TNM	31
<i>Tabela 3</i> - Estadiamento do Cancro da mama segundo o sistema TNM	32
<i>Tabela 4</i> - Descrição das fases do ciclo celular.....	33
<i>Tabela 5</i> - Ações das estatinas nos diversos alvos.	70

Lista de Abreviaturas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

AKT ou PKB - Proteína Quinase B

ARA - Antagonista do Recetor de Angiotensina II

ARN - Ácido Ribonucleico

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BHE - Barreira Hematoencefálica

CDIS - Carcinoma Ductal *In Situ*

CDK - Quinase Dependente de Ciclina

CK - Creatina Quinase

CLIS - Carcinoma Lobular *In Situ*

CMTN - Cancro da Mama Triplo-Negativo

ECA - Estudo Clínico Aleatório

EGFR - *Epidermal Growth Factor Receptor* (Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico)

FDA - *Food and Drug Administration*

FPP - *Farnesyl Pyrophosphate* (Pirofosfato de Farnesil)

GGPP - *Geranylgeranyl Pyrophosphate* (Pirofosfato de Geranylgeranil)

HDL - *High-Density Lipoprotein* (Lipoproteína de Alta Densidade)

HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2* (receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano)

HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A

HMGCR - HMG-CoA redutase

HRT - *Hormone Replacement Therapy* (Terapia de Reposição Hormonal)

IECA - Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

IMC - Índice de Massa Corporal

JNK - Quinase N-terminal do c-Jun

LDL - *Low-Density Lipoprotein* (Lipoproteína de Baixa Densidade)

MAPK - *Mitogen Activated Protein Kinase* (Proteína-Quinase Ativada por Mitógeno)

MMP - Metaloproteinases de Matriz

MSRE - Moduladores Seletivos dos Recetores de Estrogénio

mTOR - *Mammalian Target Of Rapamycin* (Proteína Alvo da Rapamicina em Mamíferos)

NADPH - Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina

NF-κB - Factor Nuclear Kappa B

OMS - Organização Mundial de Saúde

PET - Tomografia de Emissão de Positrões

PI3K - Fosfatidilinositol 3 Quinase

PIP3 - Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato

pRB - Produto/Proteína do gene Retinoblastoma

RE - Recetor de Estrógeno

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RP - Recetor de Progesterona

RTK - Recetores de Tirosina Quinase

TAC - Tomografia Axial Computorizada

TG - Triglicéridos

TNF-α - Fator de Necrose Tumoral alfa

TNF-β - Fator de Necrose Tumoral beta

TRH - Terapia de Reposição Hormonal

uPA - Ativador de Plasminogénio Uroquinase

1. Introdução

O cancro da mama é o cancro mais comum no sexo feminino e corresponde à segunda principal causa de morte, relacionada com cancro, nas mulheres (Chae *et al.*, 2011). As regiões mais afetadas com esta patologia são os países desenvolvidos como a América do Norte, a Europa Ocidental e a Austrália (Cuzick *et al.*, 2011). Em Portugal, a população feminina atual é de 5 milhões e surgem por cada ano cerca de 4.500 novos casos de cancro da mama, sendo que 1500 resultam em morte (Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2009).

Alguns fatores determinantes para o desenvolvimento de cancro da mama são a idade, a história familiar, fatores genéticos, fatores hormonais, o consumo de álcool, a obesidade, a exposição a radiação, entre outros (Santa-Maria e Stearns, 2013).

A maioria dos doentes que sofre desta patologia é sujeita a terapêuticas sistémicas e locais com o objetivo de reduzir a mortalidade bem como o risco de recorrência associados (Santa-Maria e Stearns, 2013). A desvantagem destes tratamentos é que os mesmos estão associados a uma elevada toxicidade transitória e a um elevado custo (Santa-Maria e Stearns, 2013). Ademais, a recorrência desta patologia está associada a uma maior morbilidade e menor qualidade de vida (Chae *et al.*, 2011). Deste modo, é necessário realizar um estudo continuado de novas estratégias terapêuticas que previnam o aparecimento e progressão desta doença (Litzenburger e Brown, 2014). Uma dieta saudável, exercício físico regular, consumo limitado de álcool, utilização de medicação preventiva como o tamoxifeno, deteção precoce através de uma mamografia ou intervenções cirúrgicas como a mastectomia profilática são estratégias preventivas já conhecidas (Litzenburger e Brown, 2014). Recentemente diversos fármacos ou grupo de fármacos não quimioterápicos como as estatinas têm demonstrado alguma evidência clínica, *in vivo* e *in vitro* que sugere que os mesmos têm potenciais efeitos antineoplásicos (Chae *et al.*, 2011). No entanto, os resultados não são consensuais. Alguns autores afirmam que este grupo de fármacos não tem qualquer relação com o cancro da mama. Outros verificaram um aumento do risco de desenvolver esta patologia com a sua utilização. Contudo, existem evidências de que as estatinas seriam benéficas na diminuição de recorrências e do risco de desenvolver cancro da mama, evidências que as tornam aliciantes a nível clínico e de saúde pública. Deste modo, esta temática encontra-se ainda em debate.

As estatinas são um grupo de fármacos indicados para o tratamento da hipercolesterolemia associada a doenças cardiovasculares (Kuoppala, Lamminpää, e Pukkala, 2008). Estas atuam inibindo a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase, enzima que catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, uma etapa crucial da síntese de colesterol (Fong, 2014). Tanto os seus efeitos antineoplásicos como os seus benefícios cardiovasculares podem ser compreendidos através dos efeitos pleiotrópicos característicos das estatinas, principalmente das estatinas lipofílicas (Kumar *et al.*, 2008). Fazem parte dos efeitos pleiotrópicos das estatinas a sua capacidade anabolizante do tecido ósseo, as suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anti trombóticas e a sua ação imunossupressora (Zhang, Bradley, Wang, e Reinhardt, 2014).

Uma vez que as estatinas são medicamentos bem tolerados e com um custo relativamente acessível, estas tornam-se substâncias atrativas na quimioprevenção (Santa-Maria e Stearns, 2013). No entanto, estes fármacos, geralmente bem tolerados, evidenciando efeitos secundários raros, como a miosite e a rabdomiólise, continuam sujeitos a investigações uma vez que diferentes autores não são consensuais quanto à sua influência no cancro da mama (Santa-Maria e Stearns, 2013). Estas investigações são necessárias para que se compreendam melhor os mecanismos de ação que explicam os efeitos anti proliferativos e pró-apoptóticos das estatinas, que até à data são pouco claros (Ghosh-Choudhury, Mandal, Ghosh-Choudhury, e Ghosh Choudhury, 2010).

A importância desta revisão prende-se não só ao facto de, atualmente, a taxa de incidência e mortalidade associadas ao cancro da mama tornarem-no num problema de saúde pública, mas também ao facto deste fenómeno poder ser, eventualmente, minimizado com a utilização de estatinas, que parece ser generalizada e estar em constante crescimento devido ao aumento da esperança média de vida da população. Esta monografia tem como objetivo realizar uma apreciação, baseada na evidência, sobre a relação entre a terapêutica com estatinas e o cancro da mama. Para tal, pretende-se efetuar uma revisão bibliográfica e sistemática da literatura científica, comparando diversos estudos que analisam a influência das estatinas na incidência e recorrência do cancro da mama. Os estudos, na sua maioria pré-clínicos, observacionais e meta-análises, foram publicados entre 1996 e 2014. Para além disso, esta monografia contemplará uma descrição detalhada do cancro da mama bem como uma exposição da farmacologia das estatinas para que seja possível compreender, de forma clara, os mecanismos através dos quais ambos se parecem relacionar.

2. Cancro da mama

2.1. Anatomia e Fisiologia da mama

A mama tem na sua constituição um anel com pele pigmentada denominado aréola e, no meio da aréola, encontra-se o mamilo, uma proeminência castanha escura (National Comprehensive Cancer Network, 2014c). Cada mama assenta nos músculos do peito designados peitorais, músculos que cobrem as costelas (LPCC, 2009). No seu interior, a mama é composta por glândulas mamárias de carácter exócrino cuja principal função é a produção de leite (Manual Merck, 2009). O leite segregado pelas glândulas flui até ao mamilo através dos canais mamários ou tubos finos designados ductos (*Figura 1*) (NCCN, 2014c).

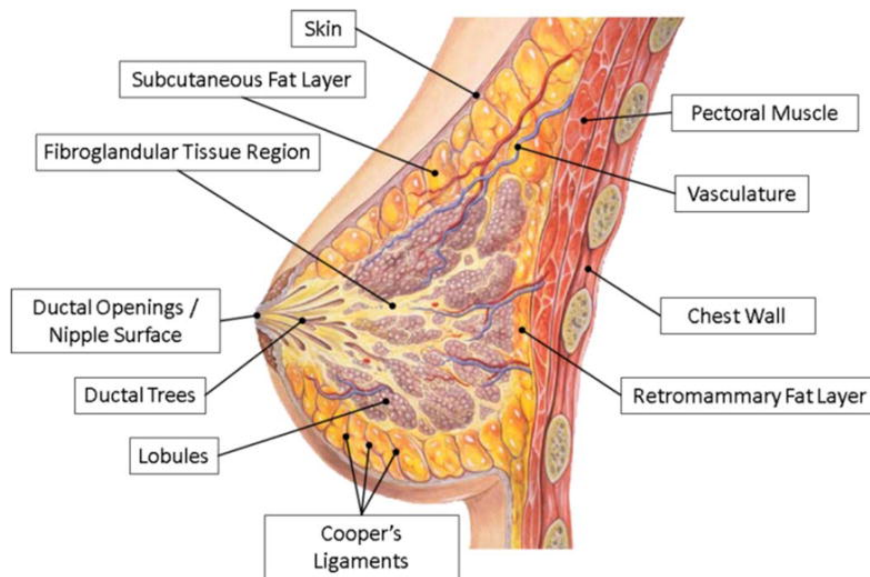


Figura 1 - Anatomia da mama (Mahr, Bhargava, e Insana, 2012).

A mama tem a forma de um cacho e é composta por 15 a 20 secções designadas lobos (LPCC, 2009). Estes lobos são constituídos por lóbulos mais pequenos, separados por acumulações de tecido adiposo, que contêm grupos de 10 a 100 pequenos alvéolos onde se encontram as glândulas (Harris, Lippman, Osborne, e Morrow, 2012). Além de tecido adiposo, estas glândulas também estão rodeadas de tecido conjuntivo, tecido que funciona como um suporte dos seios (Manual Merck, 2009). O tecido conjuntivo em

conjunto com o tecido adiposo formam o estroma que detém a capacidade de sustentar os lóbulos, os ductos e os vasos linfáticos (NCCN, 2014c). A drenagem linfática tem um papel fundamental na propagação de células malignas pelo peito (Harris *et al.*, 2010). Este processo é possível devido à existência de vasos linfáticos que transportam um líquido muito nutritivo, a linfa (American Cancer Society, 2013). Estes vasos terminam em pequenos órgãos redondos denominados gânglios linfáticos, cuja função é reter bactérias, células cancerígenas ou outros elementos malignos que se podem encontrar na linfa (LPCC, 2009). Estes gânglios encontram-se, por exemplo, nas axilas, acima e abaixo da clavícula e no peito por trás do esterno (*Figura 2*) (American Cancer Society, 2014). Cerca de 70% da drenagem linfática da mama atravessa os gânglios linfáticos axilares que variam entre 20 e 30 (Ellis e Mahadevan, 2013).

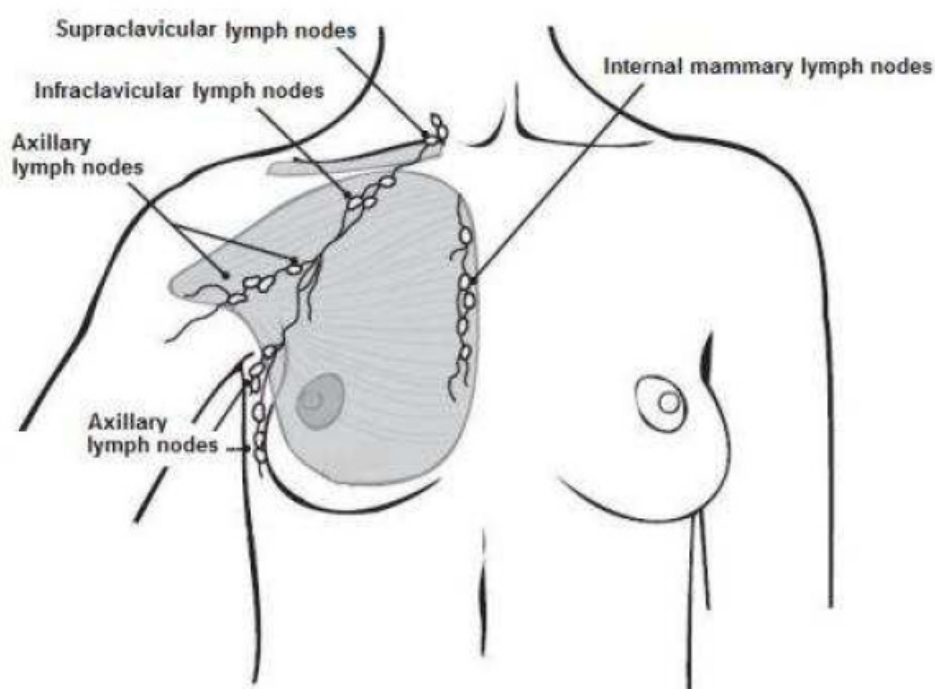


Figura 2 - Drenagem linfática da mama (American Cancer Society, 2014).

2.2. Epidemiologia

O cancro da mama é o cancro mais comum no sexo feminino e corresponde à segunda principal causa de morte, relacionada com cancro, nas mulheres (Chae *et al.*, 2011). As regiões mais afetadas com esta patologia são os países desenvolvidos como a América do Norte, a Europa Ocidental e a Austrália (Cuzick *et al.*, 2011).

Em 2008, cerca de 1.4 milhões de mulheres foram diagnosticadas com cancro da mama, das quais, aproximadamente, 450.000 morreram (International Agency for Research on Cancer, 2010). Já em 2012, morreram 522.000 doentes de 1,7 milhões que sofriam desta patologia (International Agency for Research on Cancer, 2013). Desde 2008 que a sua incidência aumentou cerca de 20% (IARC, 2013). Este aumento resulta de processos de industrialização, de hábitos alimentares pouco saudáveis, do sedentarismo e de uma maior esperança média de vida (envelhecimento da população) (Seker *et al.*, 2014; World Health Organization, 2014). Por outro lado, os avanços científicos na deteção, a precocidade no diagnóstico e a melhor qualidade do tratamento permitiram uma ligeira redução da mortalidade associada a esta patologia desde 1995 (Direção Geral de Saúde, s.d.). Contudo, a taxa de mortalidade ainda é muito elevada nos países pouco desenvolvidos uma vez que o acesso a instalações de tratamento é limitado e a deteção não é precoce (IARC, 2013).

Em Portugal, a população feminina atual é de 5 milhões e surgem por cada ano cerca de 4500 novos casos de cancro da mama, sendo que 1500 resultam em morte (LPCC, 2009). De 2005 a 2007, a incidência do cancro da mama aumentou e este demonstrou ser um dos cancros com maior taxa de incidência em Portugal (*Figura 3*) (Direção Geral de Saúde, 2013).

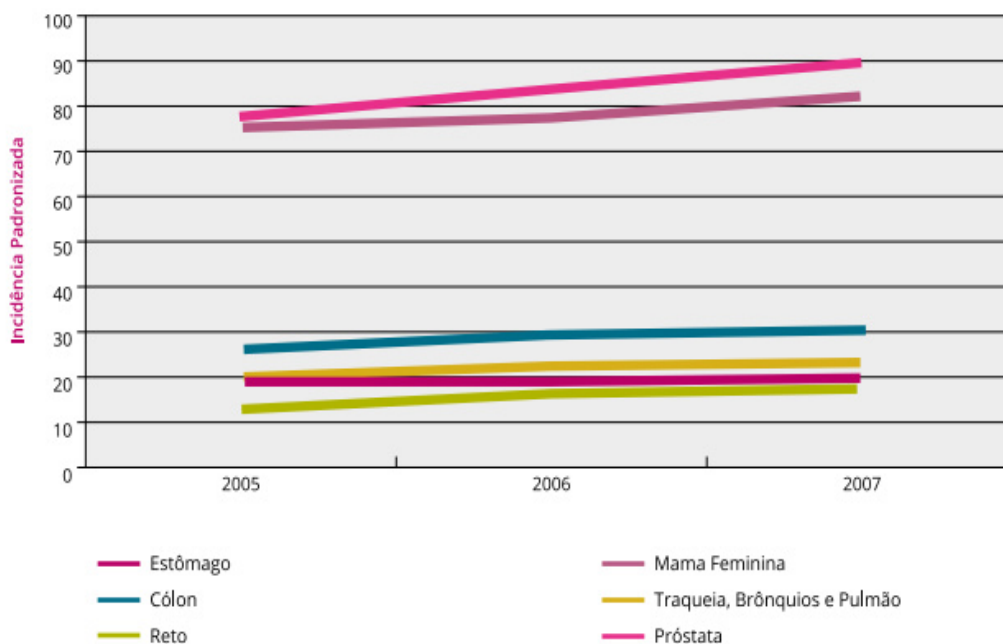


Figura 3 - Evolução da incidência das principais doenças oncológicas de 2005 a 2007 em Portugal. Adaptado de DGS (2013).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, em 2035, a incidência deste tumor em Portugal aumente cerca de 13% (6904 casos) em relação a 2012 (6088 casos) e a principal causa deste cenário parece ser o envelhecimento da população (*Figura 4*) (International Agency for Research on Cancer, 2012).

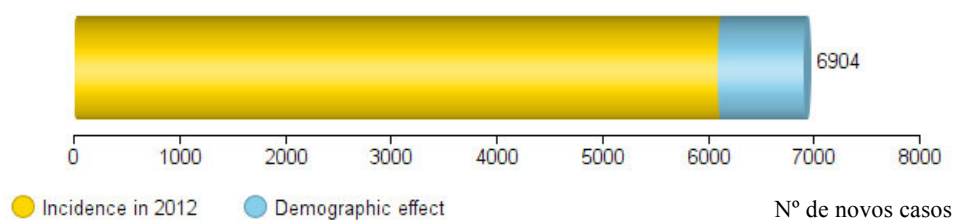


Figura 4 - Previsão de novos casos de cancro da mama para Portugal em 2035. Adaptado de IARC (2012).

Posto isto, devido à sua taxa de incidência e mortalidade, o cancro da mama torna-se um problema de saúde pública. Ademais, este tipo de doença tem um grande impacto na sociedade, uma vez que ataca um órgão que simboliza a maternidade e a feminilidade (LPCC, 2009). Para além do impacto social, familiar e cultural, este torna-se também um problema económico uma vez que o tratamento do cancro requer uma grande carga financeira (Bozovic-Spasojevic, Azambuja, McCaskill-Stevens, Dinh, e Cardoso, 2012).

2.3. Fatores de Risco

Existem diversos fatores que aumentam a probabilidade de desenvolver cancro da mama, uns modificáveis e outros não (*Tabela 1*). Os principais são:

- O género, pois a probabilidade da mulher desenvolver esta patologia é 100 vezes maior do que a do homem (American Cancer Society, 2014);
- A idade, dado que o risco parece aumentar com o envelhecimento (risco duplica entre os 45 e 65 anos) (Seker *et al.*, 2014; BC Cancer Agency, 2014a);
- A história pessoal de cancro da mama (probabilidade elevada se já desenvolveu carcinoma *in situ* ou invasivo) (Manual Merck, 2009);
- A história familiar de cancro da mama (primeiro grau de parentesco aumenta 2-3 vezes o risco) (BC Cancer Agency, 2014a);
- Mutações genéticas (BRCA1, BRCA2, TP53, PTNE) que afetam 5-10% da população com esta patologia (Cuzick *et al.*, 2011; BC Cancer Agency, 2013; NCCN, 2014a);
- A doença mamária benigna anterior, como a hiperplasia atípica (Manual Merck, 2009; Jacobs e Finlayson, 2011);
- Uma prévia exposição a radiação na área do peito, mais precisamente, mulheres que receberam radioterapia no peito antes dos 30 anos (LPCC, 2009);
- O consumo de álcool (BC Cancer Agency, 2013; Lorgetil e Salen, 2014; WHO, 2014);
- A raça, pois há uma maior frequência desta patologia em mulheres Caucásicas comparativamente a mulheres Latinas, Asiáticas ou Afro-Americanas (LPCC, 2009);
- O tempo de exposição a estrogénios - níveis aumentam com a puberdade e diminuem com a menopausa e gravidez - pois estes estão associados a uma maior proliferação do cancro (Caldon, Daly, Sutherland, e Musgrove, 2006). As situações mais preocupantes são a menarca antes dos 12 anos (risco aumenta 2-4 vezes), a menopausa depois dos 55 anos, a primeira gravidez depois dos 30 anos ou a ausência da mesma e a realização prolongada (5-10 anos) de terapia de reposição hormonal (TRH) ou estrogénica (Kaye, Meier, Walker, e Jick, 2002; Nacional Cancer Institute, 2012; BC Cancer Agency, 2013);

- A obesidade, uma vez que o excesso de peso após a menopausa aumenta os níveis de estrogénio do corpo (BC Cancer Agency, 2014a);
- A inatividade física (LPCC, 2009);
- A densidade elevada da mama. O risco aumenta nas mulheres mais velhas que apresentam essencialmente tecido denso (não gordo) numa mamografia (Harris *et al.*, 2010; National Cancer Institute, 2012);
- A não amamentação (Jacobs e Finlayson, 2011; American Cancer Society, 2013a);
- A utilização de medicamentos abortivos (Jacobs e Finlayson, 2011; American Cancer Society, 2013a);

Em 2005, foi realizado um estudo que atribuiu a obesidade e o excesso de peso como os principais fatores que contribuem para as mortes no cancro da mama, principalmente nos países desenvolvidos (WHO, 2014).

2. Cancro da mama

Tabela 1 - Fatores de risco modificáveis e não modificáveis do cancro da mama. Adaptado de Jacobs e Finlayson (2011).

Fatores de Risco	Risco relativo aproximado
Modificáveis	
Exposição a radiação ou frequência de raio-x durante a juventude	2.0-4.0
1ª gravidez depois dos 30 anos	1.4-2.0
Ausência de gravidez	1.5-2.0
Reposição hormonal pós-menopausa	1.3-2.0
Excesso de peso	1.2-1.5
Consumo de álcool (2-4 vezes ao dia)	1.4
Utilização de medicamentos abortivos	1.1-1.3
Inatividade física	1.2
Não amamentar	1.1-1.2
Não modificáveis	
Sexo feminino	99.0
Carcinoma <i>in situ</i> lobular	7.0-10.0
Mutações genéticas (BRCA1 ou BRCA2)	6.0-10.0
Idade (mais de 50 anos)	6.0
História familiar de cancro da mama (dois membros diretos afetados)	4.0-6.0
Densidade mamária elevada	3.0-6.0
História pessoal de cancro da mama	2.0-6.0
Doença mamária benigna (proliferativa): hiperplasia atípica	4.0
História familiar de cancro da mama (mãe afetada antes dos 60 anos)	2.0-3.0
Níveis de estrogénio elevados pós-menopausa	2.0
Menopausa aos 55 anos ou depois	2.0
História familiar de cancro da mama (mãe afetada depois dos 60 anos)	1.4
Menarca antes dos 12 anos	1.2-1.3

2.4. Sintomas

Algumas alterações físicas que se podem desenvolver com esta patologia são a alteração da forma ou tamanho da mama/mamilo, o aparecimento de um nódulo perto da mama ou na zona axilar (80-90% não estão relacionados com cancro), a sensibilidade do mamilo ou a sua retração, a secreção de líquido (com ou sem sangue) pelo mamilo, a aréola, o mamilo ou a pele da mama adquirirem um aspeto escamoso, inchado ou

vermelho, a pele apresentar depressões que fazem lembrar "casca de laranja" (*Figura 5*) e, em alguns casos, existir dor mamária (Manual Merck, 2009; BC Cancer Agency, 2013; NCCN, 2014b).



Figura 5 - Pele "casca de laranja" (Jacobs e Finlayson, 2011).

2.5. Estadiamento

Estadiar significa avaliar a dimensão do tumor local, regional e à distância (DGS, s.d.). Deste modo e segundo o sistema de American Joint Committee on Cancer (AJCC), o cancro da mama classifica-se em vários estádios: 0, I, II, III e IV (American Joint Committee on Cancer, 2014; National Comprehensive Cancer Network, 2014f). Para além disso, alguns estádios ainda podem ser subdivididos com a utilização das letras A,B e C (American Cancer Society, 2014). O estadiamento do cancro, além de descrever a gravidade do mesmo (com base na extensão do tumor original/primário) e o seu grau de proliferação, ajuda os médicos a comunicar entre si, a desenvolver um prognóstico e a elaborar um plano de tratamento eficaz (American Joint Committee on Cancer, 2014). O estadiamento é baseado em quatro fatores: a localização do tumor primário, a dimensão/extensão do tumor, o envolvimento dos nódulos linfáticos e a presença ou ausência de metástases (DGS, s.d.; American Joint Committee on Cancer, 2014). Com base nestes fatores desenvolveu-se o sistema de estadiamento TNM em que T simboliza a extensão do tumor, N o grau de envolvimento dos gânglios linfáticos e M a presença de metástases (*Tabela 2*) (American Joint Committee on Cancer, 2014).

Tabela 2 - Sistema de estadiamento TNM (American Joint Committee on Cancer, 2009, 2014).

T (dimensão/extensão do tumor)	
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	≤ 2 cm
T2	2 – 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Tumor de dimensão variável
T4a	Extensão direta à parede torácica
T4b	Extensão direta à pele, edema cutâneo, ulceração ou nódulos sub-cutâneos
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinoma inflamatório
TX	Não avaliável
N (Envolvimento ganglionar)	
N0	Sem gânglios afetados
N1	Gânglios axilares homolaterais e móveis
N2	Gânglios axilares homolaterais e fixos
N3	Gânglios da cadeia mamária interna homolateral
NX	Não avaliável
M (Metástases)	
M0	Sem metástases
M1	Com metástases
MX	Não avaliável

Deste modo, consoante o tipo de estágio presente, verifica-se um T, um N e um M específicos (*Tabela 3*).

O estágio 0 corresponde ao cancro num estado precoce, pois este encontra-se limitado aos ductos ou lóbulos mamários, como é o caso do carcinoma *in situ* (LPCC, 2009). Quando as células cancerígenas invadem o estroma sem afetar a parede torácica nem a pele mamária, estamos perante cancro da mama nos estádios I ou II (NCCN, 2014f). Quanto ao estágio III, este apresenta um tumor de maiores dimensões com ou sem envolvimento da parede torácica e da pele mamária e com a particularidade de afetar nódulos axilares, nódulos mamários internos, nódulos infraclaviculares ou nódulos supraclaviculares (National Comprehensive Cancer Network, 2014d). O estágio mais avançado, o estágio IV, caracteriza-se pela proliferação das células cancerígenas além da mama e dos gânglios linfáticos adjacentes, desenvolvendo-se, assim, as

metástases, que ocorrem frequentemente no osso, fígado, cérebro e pulmões (National Comprehensive Cancer Network, 2014e).

Tabela 3 - Estadiamento do Cancro da mama segundo o sistema TNM. Adaptado de American Joint Committee on Cancer (2009).

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Variável	N3	M0
IV	Variável	Variável	M1

N1mi - micrometástases

2.6. Ciclo celular das células do cancro da mama

O ciclo celular compreende uma série de eventos que estimulam a replicação do DNA e a divisão celular (Caldon *et al.*, 2006). Este é constituído por duas etapas fundamentais: a Interfase, etapa que assegura a preparação das células para sofrer divisão, e a Mitose, na qual as células sofrem processos de divisão (A. Ahmad *et al.*, 2012). Para além disso, o ciclo celular compreende várias fases, nomeadamente, G1, S, G2 e M, que estão inseridas na Interfase e na Mitose (*Tabela 4*) (A. Ahmad *et al.*, 2012). As células permanecem mais tempo na Interfase, da qual fazem parte as fases G1, S e G2 (*Figura 6*) (A. Ahmad *et al.*, 2012).

Tabela 4 - Descrição das fases do ciclo celular (A. Ahmad *et al.*, 2012).

Interfase	
Ciclo celular	G1 Síntese de proteínas. Formação de organitos celulares. Ponto de inspeção - assegura que a célula está preparada para sofrer replicação/divisão*. *Se a célula não estiver preparada fica indefinidamente na fase G0 (fase de repouso).
	S Síntese de proteínas e replicação do DNA.
	G2 Crescimento celular. Ponto de inspeção - verifica se a duplicação de DNA foi realizada corretamente.
Mitose	
M	Divisão celular.

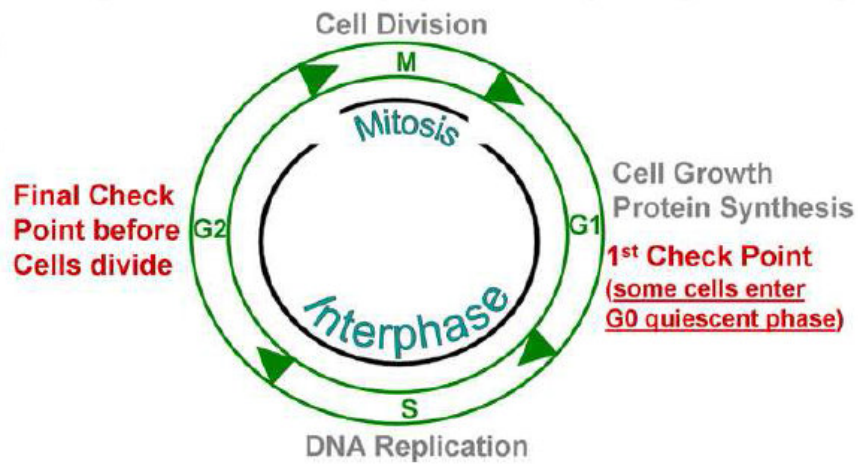


Figura 6 - Etapas e fases do ciclo celular (A. Ahmad *et al.*, 2012).

Contudo, este ciclo encontra-se desregulado em múltiplas células do cancro da mama (Caldon *et al.*, 2006). Para combater este fenómeno, existem elementos moduladores capazes de deter temporariamente o ciclo celular ou induzir processos de apoptose (A. Ahmad *et al.*, 2012).

2.6.1 Regulação do ciclo celular

O ciclo celular é controlado por uma série de moduladores como as ciclinas, as CDK (quinases dependentes de ciclinas), o pRB (produto do gene retinoblastoma) e os inibidores de CDK (Fernández, Jares, Rey, Campo, e Cardesa, 1998). Alterações na atividade dos mesmos podem conduzir a um aumento da proliferação de células, fenómeno verificado em diversos casos de cancro da mama (Fernández *et al.*, 1998).

As ciclinas são proteínas que se encontram sobre-expressas no cancro da mama (Caldon *et al.*, 2006). Estas permitem o funcionamento de CDK e inibem a atividade de pRB (Fernández *et al.*, 1998). O gene RB (retinoblastoma) é um supressor tumoral e pRB parece estar reduzida no cancro da mama, facto associado a um aumento da proliferação tumoral (Fernández *et al.*, 1998). Quando as ciclinas se ligam às CDK e formam um complexo, é gerado um sinal que estimula a progressão de células da fase S para a fase G1 ou da fase G2 para M, dependendo do tipo de CDK envolvida (Caldon *et al.*, 2006). Deste modo, o complexo ciclina-CDK é considerado um promotor do ciclo celular (Figura 7) (A. Ahmad *et al.*, 2012). Contudo, este complexo pode ser inibido por pequenas moléculas como p21 e p27, que funcionam como reguladores negativos do ciclo celular, na medida em que provocam uma deteção celular em G1 (A. Ahmad *et al.*, 2012).

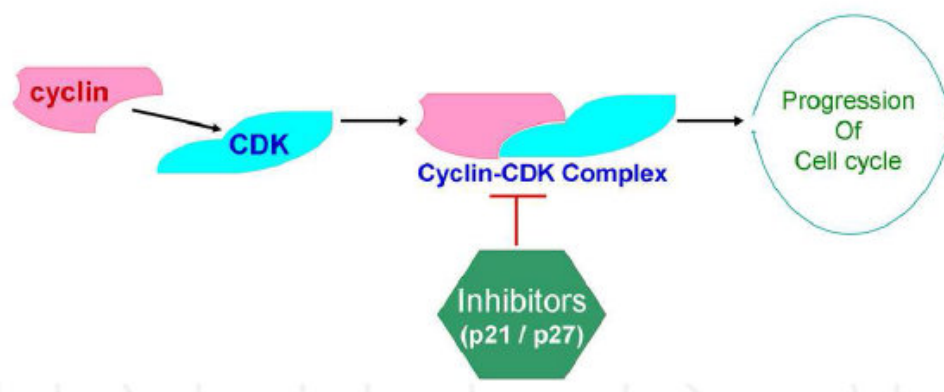


Figura 7 - Papel das ciclinas, CDK, p21 e p27 no ciclo celular (A. Ahmad *et al.*, 2012).

Existem ainda outros fatores que regulam o ciclo celular e provocam uma progressão tumoral, como o TGF- α , EGFR, Ras, PI3K/AKT e NF- κ B (A. Ahmad *et al.*, 2012). Os recetores de tirosina quinase (RTK) são proteínas que têm a capacidade de ativar Ras e PI3K (fosfatidilinositol 3 quinase), compostos que regulam o crescimento,

sobrevivência, proliferação e motilidade celulares (Caldon *et al.*, 2006). A proteína Ras, que parece existir em maior quantidade no cancro da mama, proporciona a ativação da cascata Raf/MEK/ERK, ativa o fator NF- κ B e tem a capacidade de degradar p27 (Caldon *et al.*, 2006). Quando PI3K é ativada, PIP3 (fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato) é produzido na membrana plasmática, podendo este processo ser inibido pela fosfatase lipídica PTEN (Caldon *et al.*, 2006; Harris *et al.*, 2010). Consequentemente, a acumulação de PIP3 conduz à ativação de AKT, regulador da progressão tumoral, permitindo a passagem da fase G1 para S e inibindo a atividade de p21 e p27, através da ativação de mTOR, proteína alvo da rapamicina em mamíferos (Caldon *et al.*, 2006). Deste forma, a cascata PI3K/AKT/mTOR é fundamental para a progressão do ciclo celular.

A MAPK (MAQ-quinase - Proteína-quinase ativada por mitógeno), que inclui as proteínas quinases extracelulares reguladas pelos sinais 1 e 2 (ERK1 e ERK2) bem como as MAP quinase-quinases (MKK1 e MKK2), é responsável pela progressão do ciclo celular de G1 para S (Shapiro *et al.*, 1998). Esta progressão é conseguida através da ativação sucessiva dos elementos Ras/Raf/MKK/ERK (Shapiro *et al.*, 1998).

TGF- β é uma citocina que, pelo contrário, é capaz de inibir a progressão celular de G1 para S através da ativação dos inibidores de CDK (Caldon *et al.*, 2006).

Assim, uma vez que estes moduladores estão associados a processos de carcinogénese, o tratamento para cancro da mama pode estar relacionado com a regulação dos mesmos.

2.7. Tipos de Cancro da Mama

O cancro da mama pode ter origem nas glândulas mamárias, nos canais mamários, no tecido adiposo ou no tecido conjuntivo, sendo que 90% têm início nas glândulas e canais mamários (Manual Merck, 2009). O tipo de cancro da mama mais comum é o carcinoma, tumor maligno que afeta as células epiteliais que revestem as superfícies interiores e exteriores do corpo (NCCN, 2014c). Quando o tumor tem origem glandular este é classificado como adenocarcinoma e quando tem origem no tecido conjuntivo é designado de sarcoma, sendo este último um tipo de cancro raro (American Cancer Society, 2014). O carcinoma *in situ* é um tipo de cancro precoce que não se estende para além do seu ponto de origem, os ductos ou lóbulos mamários (Figura 8), considerando-se um cancro localizado (Manual Merck, 2009). Existem dois

tipos de carcinoma *in situ*: o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e o carcinoma lobular *in situ* (CLIS) (International Agency for Research on Cancer, 2002). O CDIS desenvolve-se nas paredes dos canais mamários, raramente se desenvolve para além destes, pode aparecer antes ou depois da menopausa e é detetado através da palpação ou em mamografias (American Cancer Society, 2013a). Quanto ao CLIS, este tem o seu ponto de origem dentro das glândulas mamárias (lóbulos), desenvolve-se frequentemente antes da menopausa e, ao contrário do CDIS, não é detetável na mamografia (IARC, 2002; NCCN, 2014c).

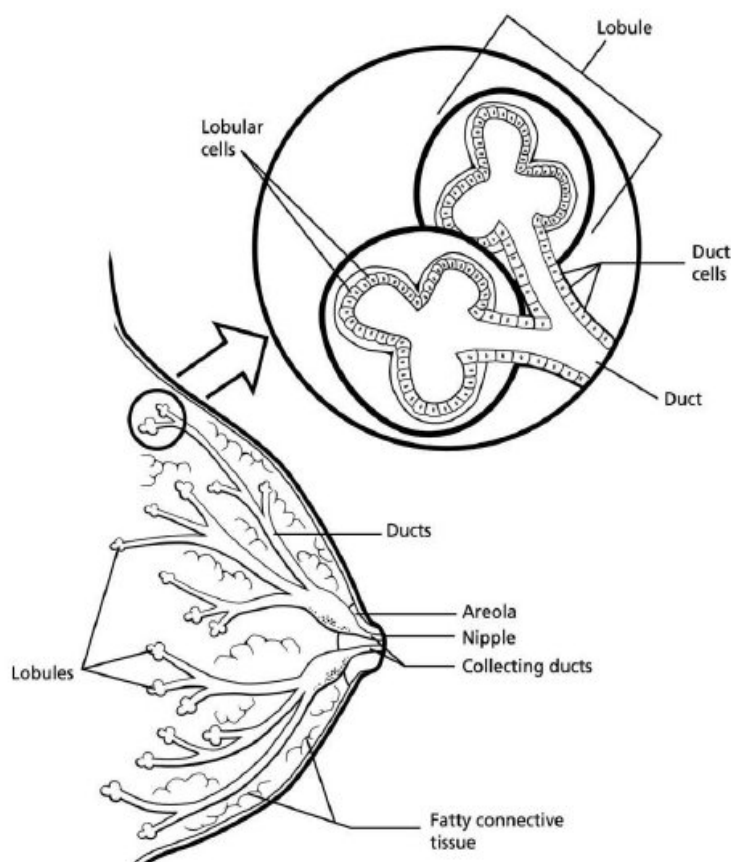


Figura 8 - Diferenciação entre Lóbulos e Ductos Mamários (American Cancer Society, 2013).

O cancro da mama que não se desenvolve no estroma designa-se por "não invasivo", pois não se estende para além das paredes dos lóbulos e canais mamários (IARC, 2002). Pelo contrário, quando essa propagação acontece, o cancro é designado invasivo (NCCN, 2014c). O cancro da mama invasivo pode ser localizado, confinando-se exclusivamente à mama, ou metastático, propagando-se através dos vasos linfáticos, possibilitando a destruição de outros tecidos (Manual Merck, 2009). Os vasos linfáticos

2. Cancro da mama

são o transporte preferencial das células cancerígenas, pois são eles que contêm a linfa, líquido que fornece água e nutrientes às células (American Cancer Society, 2013). O papel dos nódulos/gânglios linfáticos é filtrar a linfa, removendo as células malignas nela contidas (NCCN, 2014c). Caso a linfa contenha células cancerígenas, é nos nódulos axilares que se dá a multiplicação das mesmas (NCCN, 2014c). As formas de cancro da mama invasivo são: o carcinoma ductal ou lobular invasivo, se as células cancerígenas dos ductos ou lóbulos da mama proliferaram através das paredes destas estruturas e invadiram células circundantes; os carcinomas medulares, mucinosos e tubulares, que normalmente têm um desenvolvimento lento e são variantes do carcinoma ductal invasivo; o carcinoma inflamatório, forma agressiva, muito rara e de rápida disseminação, que se caracteriza por uma pele quente, vermelha e inchada (*Figura 9*); e a doença de Paget, forma rara que tem origem nos canais galactóforos do mamilo, podendo disseminar-se para a aréola, e que é caracterizada pelo aparecimento de crostas, descamação, prurido ou inflamação na zona do mamilo (*Figura 10*) (Jacobs e Finlayson, 2011; American Cancer Society, 2013a; BC Cancer Agency, 2013).



Figura 9 - Carcinoma inflamatório da mama (Jacobs e Finlayson, 2011).



Figura 10 - Doença de Paget. Adaptado de Karakas (2011).

2.8. Detecção

É fundamental incentivar a mulher saudável a realizar rastreios para o cancro da mama (LPCC, 2009). O objetivo é detetar precocemente novos casos, antes do aparecimento de sintomas, para que a probabilidade de um tratamento eficaz e bem sucedido seja muito mais elevada (American Cancer Society, 2014). A deteção pode ser conseguida através de exames imagiológicos de rastreio ou de profilaxia (DGS, s.d.).

O exame clínico (*Figura 11*) e o autoexame da mama, que se limitam à palpação em diferentes posições da mama e à visualização de possíveis alterações da mesma, são muito importantes caso a mulher não realize mamografias de forma regular (Harris *et al.*, 2010; BC Cancer Agency, 2014a).

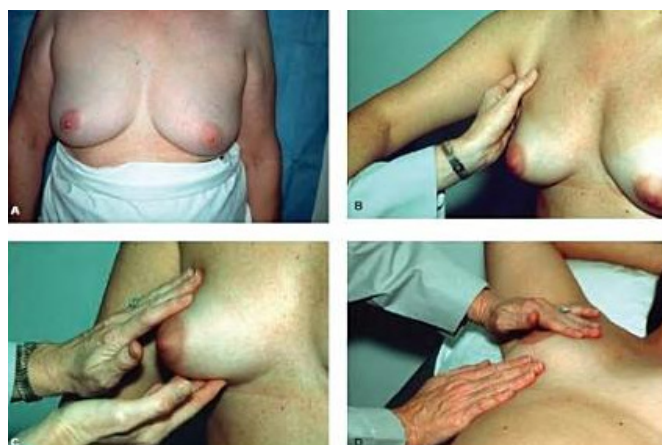


Figura 11 - Exame clínico da mama (Harris *et al.*, 2012).

2. Cancro da mama

Uma mamografia é um duplo raio-x (*Figura 12*) à mama e é o método de eleição na deteção imagiológica do cancro da mama, com 75% de sensibilidade (National Comprehensive Cancer Network, 2014b). É frequente que a mamografia detete um nódulo na mama antes que este possa ser palpado (LPCC, 2009). Esta pode ainda revelar uma agregação de pequenas partículas de cálcio, designadas microcalcificações (*Figura 13*) (Harris *et al.*, 2010). Embora seja o exame de eleição, este método pode apresentar falsos negativos e falsos positivos e, por isso, é frequente realizar-se uma segunda mamografia ou uma biópsia, único processo que pode dar certezas quanto à existência de cancro (LPCC, 2009).



Figura 12 - Mamografia. Adaptado de Harris *et al.* (2012).

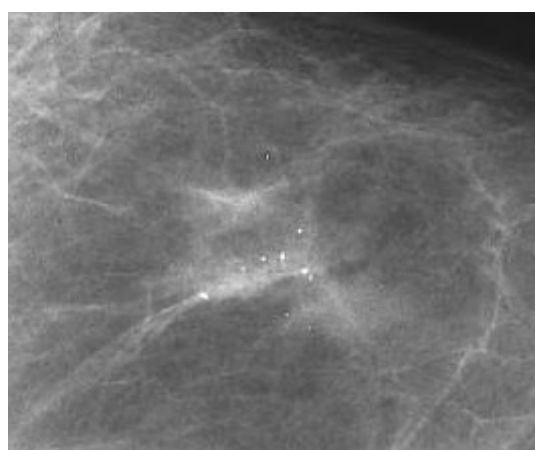


Figura 13 - Microcalcificações detetadas numa mamografia (Harris *et al.*, 2012).

Com o objetivo de aumentar a segurança dos exames de deteção, existe um considerável interesse em métodos que não usem raio-x, tais como a ressonância

magnética, a ultrassonografia, a termografia e a transiluminação mamária (BC Cancer Agency, 2014a).

A ressonância magnética é um método mais sensível, apresentando muitos falsos positivos (NCCN, 2014b). É utilizado como rastreio em mulheres com 30-65 anos que têm genes cancerígenos ou que têm um maior risco (20% ou mais) devido a histórias familiares (DGS, s.d.; Harris *et al.*, 2012; BC Cancer Agency, 2013). Este exame contribui para a deteção do carcinoma oculto, aquele que não é identificável nem na mamografia nem na ecografia (DGS, s.d.; Harris *et al.*, 2010). Apesar de ser um exame mais sensível, é, por sua vez, pouco específico (Harris *et al.*, 2010).

A ultrassonografia ou ecografia, apesar de também contribuir para a deteção de neoplasias em mulheres jovens, é, sobretudo, utilizada como complemento da mamografia (Harris *et al.*, 2010). Este exame contribui para a deteção do cancro em mamas densas, permitindo uma melhor caracterização das lesões detetadas numa mamografia (DGS, s.d.).

Quando se opta pela realização de um conjunto de exames, como por exemplo uma mamografia, uma ecografia e um exame clínico, a sensibilidade na deteção do cancro da mama aumenta para 97 % mas a especificidade diminui para 49% (Harris *et al.*, 2010).

A termografia, que não demonstra ter grande utilidade, mede padrões de calor na superfície da mama através de um infravermelho (*Figura 14*) (BC Cancer Agency, 2014a). As massas cancerígenas aparecem como pontos quentes, representados a vermelho e cinzento, uma vez que estas são caracterizadas por terem um metabolismo aumentado e necessitarem de uma maior quantidade de sangue (BC Cancer Agency, 2014a).

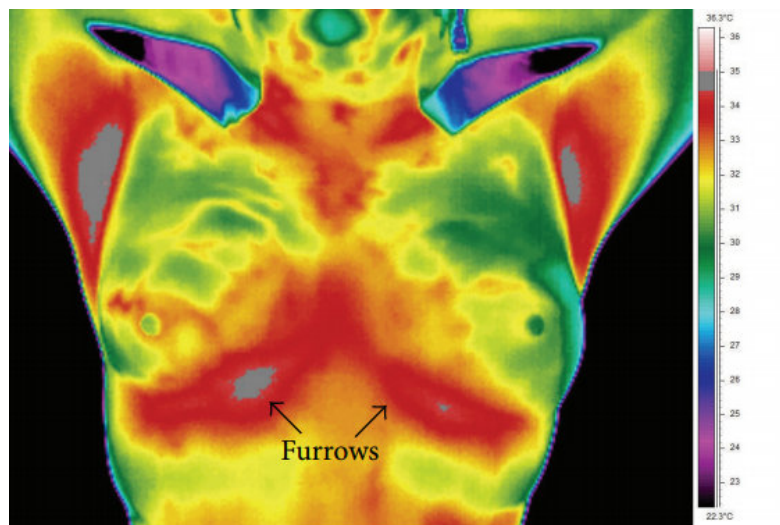


Figura 14 – Termografia. Adaptado de Nicandro *et al.* (2013).

A transiluminação, por sua vez, é um exame pouco eficaz, em que é utilizada uma fonte de luz que penetra o peito, possibilitando a avaliação de diversos tecidos que terão diferentes padrões de absorção de luz (BC Cancer Agency, 2014a).

2.9. Diagnóstico

A imagiologia também contribui para o diagnóstico do cancro da mama (DGS, s.d.). As imagens radiológicas suspeitas de algo maligno podem manifestar-se por agrupamentos de microcalcificações, distorções do estroma, condensações assimétricas, nódulos ou pelo conjunto de algumas destas alterações (DGS, s.d.).

Cerca de 90% dos nódulos da mama são benignos mas é necessário uma ecografia, uma mamografia ou, por vezes, uma biópsia para determinar se os mesmos são malignos (BC Cancer Agency, 2014a).

Quando um nódulo é encontrado através do toque, muitas vezes é possível classificá-lo: os gânglios lisos, redondos e móveis são, na maior parte das vezes, benignos, enquanto que um nódulo duro, com forma irregular e que parece estar fixo à mama é, provavelmente, maligno (LPCC, 2009; Harris *et al.*, 2012;). Quando não é possível fazer esta distinção, recomenda-se uma mamografia de diagnóstico, uma ecografia ou uma ressonância magnética nuclear (RMN) (BC Cancer Agency, 2014a). Com imagens mais claras e detalhadas, a mamografia ajuda a determinar se o nódulo é maligno e se é necessário uma biópsia para o comprovar (American Cancer Society,

2014). A mamografia, assim como a ecografia e a RMN, também é muito utilizada para guiar a agulha de uma biópsia para o local correto - biópsia dirigida por estereotaxia (LPCC, 2009; BC Cancer Agency, 2014a).

A ecografia ou ultrassonografia, exame que utiliza ondas sonoras de alta frequência, verifica se existe uma massa maligna comumente designada de caroço e averigua se este é preenchido por líquido, associado a caráter benigno, ou por massa sólida no seu interior, sendo necessário, no segundo caso, a realização de uma biópsia, de modo a determinar se o caroço tem caráter benigno ou maligno (*Figura 15*) (BC Cancer Agency, 2013).

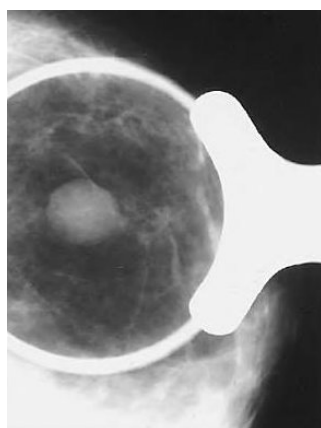


Figura 15 - Massa sólida numa Ecografia (Harris *et al.*, 2012).

A RMN é utilizada como exame complementar ou ainda como exame diagnóstico no caso da mamografia e ecografia apresentarem resultados negativos, mas ainda permanecer uma suspeita, por exemplo, de doença de Paget (BC Cancer Agency, 2013).

No caso das microcalcificações, distorções do estroma e algumas condensações, estas só são detetadas através da estereotaxia ou biópsia assistida por vácuo, devido ao seu volume de amostragem (DGS, s.d.).

Uma biópsia é um método de diagnóstico baseado na remoção do tecido mamário para posterior observação ao microscópio - exames citológicos e histológicos - e é recomendada quando os resultados de uma mamografia ou de uma RMN são suspeitos (NCCN, 2014b; BC Cancer Agency, 2014a). Existem diferentes métodos para a realização de uma biópsia: a aspiração com agulha fina (Harris *et al.*, 2010; American Cancer Society, 2014); a biópsia "Core" ou microbiópsia, na qual se usa uma agulha

grossa (NCCN, 2014b); a biópsia assistida por vácuo (American Cancer Society, 2014); ou ainda a biópsia cirúrgica que tem duas vertentes: a biópsia incisional/parcial em que se remove uma amostra de uma zona anormal e a biópsia excisional/total, na qual se remove completamente o nódulo/zona anormal para análise posterior (LPCC, 2009).

Uma galactografia ou ductografia, método pouco comum, é utilizada quando o resultado da mamografia anterior foi negativo, mas existe uma descarga constante de fluido ou sangue através do mamilo (BC Cancer Agency, 2014a). Neste método, um corante é injetado através do mamilo para os canais mamários para, de seguida, serem realizados raio-x (*Figura 16*)(BC Cancer Agency, 2014a).

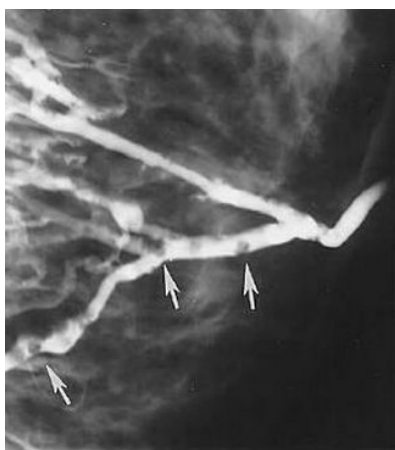


Figura 16 - Galactograma com visualização de irregularidades nos canais mamários (Harris *et al.*, 2010).

Quando se confirma a existência de cancro, é necessário um exame adicional, exame dos recetores hormonais, que também se torna relevante para a escolha do tratamento, uma vez que é necessário compreender se o cancro necessita de estrogénio e progesterona para se multiplicar (LPCC, 2009). Ademais, deverá ser pesquisado o aumento ou supressão de HER2 (receptor-2 para o fator de crescimento epidérmico humano), recetor existente na membrana das células tumorais, também designado gene HER2/neu (LPCC, 2009; American Cancer Society, 2014).

Por vezes, para se conseguir estadiar o tumor de forma correta, são ainda necessários alguns exames adicionais, como uma cintigrafia óssea, uma TAC (tomografia axial computadorizada) abdominal, uma PET (tomografia de emissão de positrões) ou uma telerradiografia do tórax (DGS, s.d.).

2.10. Prevenção

Embora a longo prazo, pensa-se que realizando medidas preventivas através da redução de alguns fatores de risco (fatores de risco modificáveis), é possível reduzir a incidência do cancro da mama (WHO, 2014). É fundamental ter um peso corporal ideal, ou seja, ter um IMC compreendido entre 18,5 e 24,9, realizar exercício regularmente (30 minutos por dia) evitando hábitos sedentários, fazer uma alimentação rica em frutas e vegetais e, em último, evitar o consumo de bebidas alcoólicas (Cuzick *et al.*, 2011; BC Cancer Agency, 2013; American Institute for Cancer Research, 2014).

A terapia hormonal que utiliza tamoxifeno ou raloxifeno, moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (MSRE) aprovados pela FDA, ou ainda inibidores aromáticos, pode ser uma medida preventiva em casos de risco elevado de cancro da mama com recetor de estrogénio positivo (RE+) (Cuzick *et al.*, 2011; Bozovic-Spasojevic *et al.*, 2012; Litzenburger e Brown, 2014).

Uma mastectomia profilática, técnica pouco comum, é utilizada quando não há evidência de cancro da mama, mas, por existir um risco muito elevado do seu aparecimento devido a história familiar, pessoal ou a mutações genéticas, opta-se pela remoção de um ou ambos os seios (Jacobs e Finlayson, 2011).

Ainda com possível função preventiva, existem as estatinas, grupo de fármacos utilizado na hipercolesterolemia (Cuzick *et al.*, 2011).

2.11. Tratamento

O cancro da mama tem várias opções de tratamento: a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia, a hormonoterapia ou a terapêutica dirigida (LPCC, 2009). Dependendo da situação do doente, é frequente uma combinação entre eles (BC Cancer Agency, 2014a).

A escolha do tratamento depende de vários fatores, como a idade do paciente, a dimensão do tumor, a proliferação ou não de células malignas para gânglios linfáticos ou outras partes do corpo e o caráter dos recetores hormonais e dos recetores HER2 (BC Cancer Agency, 2013). Ou seja, é muito importante analisar o estágio da doença para a escolha um tratamento eficaz (Anexo I) (LPCC, 2009).

O tratamento pode ainda ser classificado como tratamento local, no caso da cirurgia e da radioterapia, em que há remoção de células cancerígenas numa área

específica, ou tratamento sistémico, no caso da quimioterapia, da terapêutica hormonal e da terapêutica dirigida, que afetam a corrente sanguínea, destruindo e controlando o cancro em todo o corpo (LPCC, 2009).

2.11.1. Cirurgia

Cada cirurgia é adaptada à situação oncológica do doente. No caso de cancro da mama invasivo, a cirurgia baseia-se na remoção do tumor e na examinação dos gânglios linfáticos axilares (BC Cancer Agency, 2014a). No entanto, quando se trata de um carcinoma *in situ*, não será necessária uma amostra dos gânglios linfáticos, pois este tipo de doença não é invasiva (BC Cancer Agency, 2014a).

Para a maioria dos doentes recentemente diagnosticados com cancro da mama invasivo, são possíveis dois tipos de cirurgia: a cirurgia conservadora da mama (lumpectomia) e a mastectomia (Hamelinck *et al.*, 2014). A lumpectomia ou mastectomia parcial é uma cirurgia que remove o tumor e uma pequena parte do tecido circundante e, uma vez que conserva a maior parte da mama, é considerada uma cirurgia conservadora (Torosian, 2002; American Cancer Society, 2014). É frequente um tratamento por radiação após uma lumpectomia, de modo a reduzir qualquer probabilidade do cancro voltar ao tecido remanescente (BC Cancer Agency, 2014a). Por outro lado, a mastectomia é uma cirurgia na qual se remove totalmente a mama (Torosian, 2002; American Cancer Society, 2014). Existem três tipos de mastectomia: a mastectomia simples, a mastectomia radical modificada e a mastectomia radical (Torosian, 2002; BC Cancer Agency, 2014a). Além destas, ainda existe a cirurgia de reconstrução mamária (*Figura 17*), cirurgia dirigida a mulheres que já realizaram uma mastectomia (Torosian, 2002).

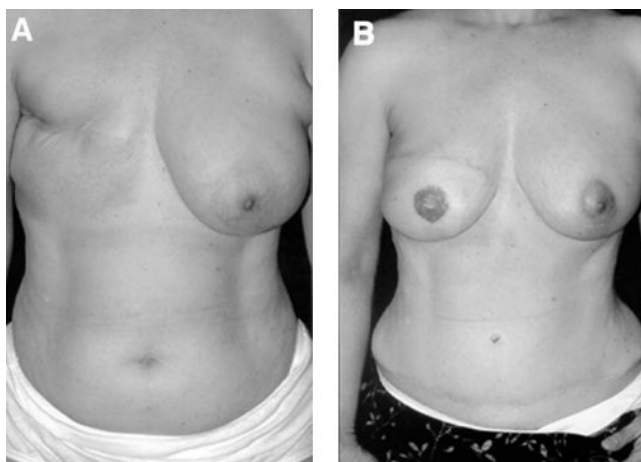


Figura 17 - Peito feminino antes (A) e depois (B) de uma reconstrução mamária. Adaptado de Torosian (2002).

Quando as células cancerígenas invadem o nosso sistema imunitário, afetando os gânglios linfáticos, é necessário retirá-los para análise (Torosian, 2002; BC Cancer Agency, 2014a). Existem dois tipos de remoção dos nódulos linfáticos: o esvaziamento axilar, em que se remove todo o tecido por baixo da veia axilar, e a biópsia do gânglio sentinela, técnica com maior seletividade, em que se utiliza um corante injetável que permite identificar quais os gânglios afetados para posterior remoção (Torosian, 2002; LPCC, 2009; Murawa, Murawa, Adamczyk, e Połom, 2014).

2.11.2. Radioterapia

A radioterapia baseia-se na utilização de raios altamente energéticos para destruir as células cancerígenas (American Cancer Society, 2014). É uma técnica muito utilizada, principalmente, depois de uma cirurgia conservadora e depois da quimioterapia, uma vez que esta acaba por eliminar as células do cancro da mama que possam ainda ter permanecido, prevenindo uma possível recorrência locoregional do cancro (Torosian, 2002). Por outro lado, pode ser efetuada antes de uma cirurgia, com o objetivo de diminuir o tamanho do tumor quando este apresenta grandes dimensões e se torna difícil de remover apenas com cirurgia (BC Cancer Agency, 2013).

2.11.3. Quimioterapia

A quimioterapia, considerada uma terapêutica sistémica, é um método de tratamento em que se utilizam fármacos ou associação de fármacos, nomeadamente citotóxicos (Anexos II), para destruir as células cancerígenas (BC Cancer Agency, 2014a). Esta pode ser realizada depois de uma cirurgia e/ou radioterapia, de forma a destruir as células cancerígenas que ainda possam permanecer, designando-se, deste modo, quimioterapia adjuvante/secundária (BC Cancer Agency, 2014a). Por outro lado, quando é efetuada antes de uma cirurgia, com o objetivo de reduzir as dimensões da massa tumoral, esta é denominada de quimioterapia neoadjuvante/primária (Jacobs e Finlayson, 2011; American Cancer Society, 2013a).

2.11.4. Hormonoterapia

As células cancerígenas necessitam de hormonas, como o estrogénio e a progesterona, para se desenvolverem (BC Cancer Agency, 2014a). A terapêutica hormonal, também considerada uma terapêutica sistémica, tem um papel fundamental no tratamento do cancro da mama, pois é um método que impede a estimulação do crescimento das células cancerígenas exercida pelos estrogénios (LPCC, 2009).

Quando o cancro da mama tem recetores hormonais, ou seja, é recetor de estrogénio positivo (RE+) ou recetor de progesterona positivo (RP+), esta terapêutica é eficaz (Jacobs e Finlayson, 2011). No entanto, as células tumorais podem não responder às hormonas e, nesses casos, estes recetores são considerados negativos (RE-/PR-) (BC Cancer Agency, 2014a). Contudo, cerca de 70 a 80% de todos os cancros da mama expressam este recetor (Jacobs e Finlayson, 2011).

Neste método de tratamento são utilizados fármacos que bloqueiam os recetores hormonais, como o tamoxifeno, recomendado em mulheres na pré-menopausa, ou a combinação de tamoxifeno seguido de um inibidor da aromatase (ex: anastrozol), recomendado para mulheres na pós-menopausa (Anexo II) (BC Cancer Agency, 2014a). Estes fármacos diminuem a quantidade de estrogénios no corpo ao bloquearem a sua produção em todos os tecidos, com exceção dos ovários (Jacobs e Finlayson, 2011).

Depois da menopausa, a produção de estrogénios diminui naturalmente, sendo este um facto favorável a esta patologia (Jacobs e Finlayson, 2011). Se, por outro lado, a mulher ainda não se encontrar na menopausa, é possível remover os ovários

cirurgicamente, já que estes são a principal fonte de produção de estrogénios no organismo (Jacobs e Finlayson, 2011; LPCC, 2009).

2.11.5. Terapêutica alvo/dirigida

Este tipo de tratamento, que utiliza anticorpos monoclonais e outras substâncias, como os inibidores de tirosina quinase (Anexo II), tem como objetivo bloquear o crescimento e a proliferação das células cancerígenas, sem que haja detrimento para as células normais e saudáveis, através de um método terapêutico dirigido a substâncias específicas (alvo) (LPCC, 2009).

Esta terapêutica é muito utilizada num subtipo específico de cancro da mama, o cancro da mama HER2 positivo (HER2+), que se caracteriza pela sobre-expressão do recetor HER2, presente na membrana das células tumorais (American Cancer Society, 2014). O anticorpo monoclonal (ex: trastuzumab), ao bloquear os recetores HER2, suprime o crescimento das células cancerígenas (Jacobs e Finlayson, 2011). O trastuzumab é também utilizado para o cancro da mama invasivo que expressa o gene Her2/neu, gene que codifica o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), pertencente à família das tirosinas quinases e que está patente em 20-30% dos casos (casos de RE-) (A. Ahmad *et al.*, 2012).

2.12. Complicações do tratamento

O tratamento para o cancro danifica as células saudáveis do nosso organismo e, por conseguinte, surgem algumas complicações.

A cirurgia pode provocar dor, risco de infeção, perda de sangue, desequilíbrio, desconforto no pescoço e nas costas e fraqueza nos músculos do braço e do ombro (LPCC, 2009; American Cancer Society, 2013a). A remoção de gânglios linfáticos pode causar desconforto, dormência debaixo do braço, dor na parte superior do braço ou um edema linfático, tumefação resultante de uma obstrução na circulação linfática (Jacobs e Finlayson, 2011; American Cancer Society, 2013b; Murawa *et al.*, 2014).

No caso da radioterapia, esta provoca, especialmente, fadiga, desconforto, pele vermelha, descamativa e irritada (LPCC, 2009; Jacobs e Finlayson, 2011; American Cancer Society, 2013a).

3. Estatinas

Na quimioterapia, os efeitos secundários dependem muito dos fármacos e das doses utilizadas (American Cancer Society, 2014). Este tipo de tratamento afeta, sobretudo, células que se dividem rapidamente, como as células do sangue, do cabelo e do aparelho digestivo (LPCC, 2009). Quando as células do sangue, nomeadamente, os glóbulos brancos e as plaquetas, são afetadas, há um maior risco de infeções, hematomas e sangramento (Torosian, 2002; American Cancer Society, 2013a). A queda de cabelo é um efeito secundário reversível (Torosian, 2002). Quanto ao aparelho digestivo, a quimioterapia causa frequentemente falta de apetite, náuseas, vômitos, diarreia e feridas bucais, efeitos secundários que podem ser controlados com medicação específica (Torosian, 2002; American Cancer Society, 2013a; BC Cancer Agency, 2013). Além disso, este tipo de tratamento pode causar alterações hormonais, como a diminuição da produção de hormonas pelos ovários, que irá provocar afrontamentos e secura vaginal, períodos menstruais irregulares e, possivelmente, infertilidade (Torosian, 2002; LPCC, 2009).

Na terapêutica hormonal, os efeitos secundários mais sentidos são os afrontamentos, corrimento vaginal, períodos menstruais irregulares, dores de cabeça, fadiga, náuseas e/ou vômitos, formação de coágulos nas veias, dor óssea e aumento das fraturas ósseas (American Cancer Society, 2013a; Litzemberger e Brown, 2014).

Quanto ao tratamento com anticorpos monoclonais (imunoterapia), este pode provocar dificuldade respiratória e insuficiência cardíaca devido à sua cardiotoxicidade (Jacobs e Finlayson, 2011; American Cancer Society, 2013a).

3. Estatinas

As estatinas são dos grupos de fármacos mais prescritos no mundo, sendo maioritariamente utilizadas por doentes com mais de 50 anos (Coogan *et al.*, 2002; Fong, 2014; Pisanti, Picardi, Ciaglia, D'Alessandro, e Bifulco, 2014). Também conhecidas como análogos estruturais da HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A) e inibidores da enzima HMG-CoA redutase (HMGCR), estas foram descobertas no final de 1970 (Mihos, Pineda, e Santana, 2014).

3.1. Mecanismo de ação

A enzima HMG-CoA redutase catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato, etapa crucial para a síntese de colesterol (Fong, 2014). Assim, através da inibição seletiva, competitiva, reversível e dose-dependente desta enzima (*Figura 18*), as estatinas limitam a biossíntese de colesterol, reduzindo as suas concentrações hepáticas e intracelulares (Pisanti *et al.*, 2014; Sirtori, 2014).

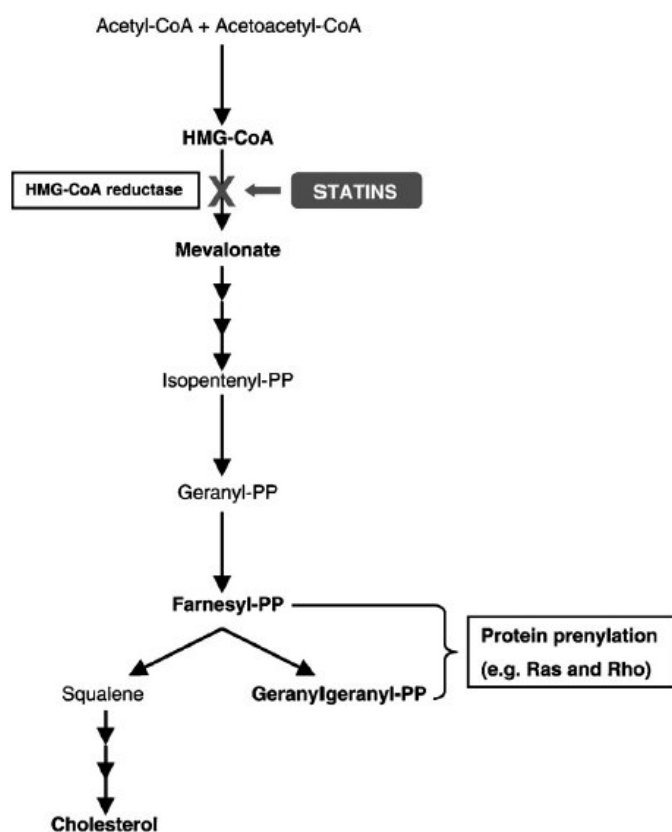


Figura 18 - Ação das estatinas na biossíntese de colesterol (Sirtori, 2014).

A redução do colesterol no interior das células induz a expressão do recetor de lipoproteínas de alta densidade (LDL-R) nas membranas das células hepáticas (hepatócitos) (Sirtori, 2014). Isto resulta num aumento da extração/clearance de LDL-C (LDL-Colesterol) a partir do sangue e, deste modo, numa diminuição das suas concentrações circulantes (Sassano e Plataniás, 2008; Fong, 2014; Sirtori, 2014). Para além disto, as estatinas provocam um aumento da concentração de lipoproteínas de

baixa densidade (HDL) e uma diminuição da concentração de triglicéridos (TG), ambos efeitos benéficos relativos a parâmetros lipídicos (Fong, 2014).

A manipulação da "via do mevalonato" pode conduzir tanto à redução do colesterol, como a outras variações, independentes da redução do colesterol, que podem estar associadas a uma proteção vascular (Malfitano *et al.*, 2014; Sirtori, 2014). Estas variações são designadas de efeitos pleiotrópicos, efeitos extra-hepáticos que estão relacionados com a inibição da isoprenilação de proteínas que regulam a proliferação, integridade e sobrevivência celulares (Laufs e Adam, 2012; Malfitano *et al.*, 2014). A inibição da síntese de compostos isoprenóides não esteróides, como FPP (pirofosfato de farnesil) e GGPP (pirofosfato de geranylgeranyl), produzidos a partir do ácido mevalónico, é também conseguida através da inibição da enzima HMG-CoA redutase (Fong, 2014). Estes isoprenóides intermediários são moléculas gordas que atuam como substratos importantes para a prenilação pós-translacional de uma variedade de proteínas, incluindo proteínas G, pequenas proteínas de ligação ao GTP que pertencem à família de Ras, Rho, Rac, Rap e Rab GTPases (Aberg, Wickström, e Siegbahn, 2008; Malfitano *et al.*, 2014). Esta modificação pós-translacional, provocada por FPP e GGPP, permite que as proteínas se desloquem do citoplasma para a membrana celular, promovendo possíveis interações proteína-proteína ou membrana-proteína (Vinayak e Kurian, 2009; Osmak, 2012). Ao inibirem a isoprenilação de Ras e Rho, as estatinas originam a acumulação destas substâncias inativas no citoplasma (Malfitano *et al.*, 2014). As proteínas Rho e Rac são extremamente importantes, pois regulam a biodisponibilidade vascular de óxido nítrico (NO) bem como a síntese de óxido nítrico endotelial (eNOS) (Malfitano *et al.*, 2014). A Rho inibe a eNOS e a Rac contribui para a ativação de NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina) oxidase e para a produção de radicais superóxido (O_2^-), que inativam NO (*Figura 19*) (Malfitano *et al.*, 2014). Para além disso, as estatinas, ao inibirem a "via do mevalonato", diminuem também a produção de dolicol e ubiquinona (Osmak, 2012; Corcos e Le Jossic-Corcos, 2013).

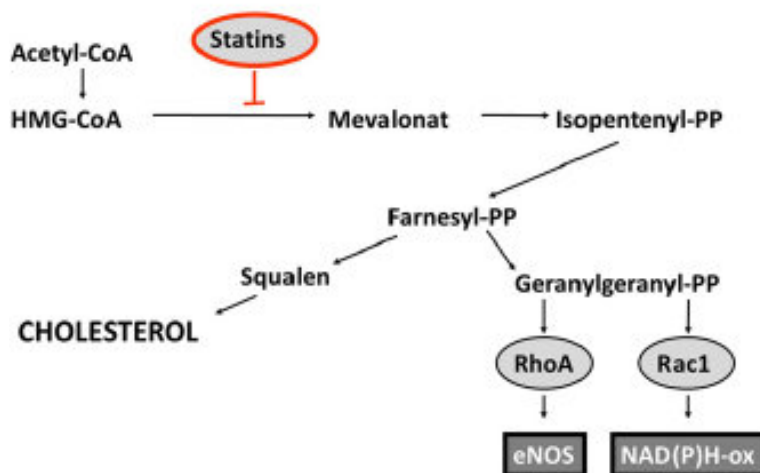


Figura 19 - Influência das proteínas Rho e Rac na "via do mevalonato" (Laufs e Adam, 2012).

A sua ação anabólica no tecido ósseo, as suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anti trombóticas assim como a sua ação imunossupressora, fazem parte dos efeitos pleiotrópicos das estatinas (Zhang *et al.*, 2014). A sua ação anabólica no tecido ósseo, também relacionada com a redução dos níveis de FPP e GGPP, pode ser compreendida através de três mecanismos: a promoção de osteogénese, a supressão da apoptose de osteoblastos e a inibição da osteoclastogénese (Zhang *et al.*, 2014). Por outro lado, as estatinas previnem o stress oxidativo, exercendo o papel de antioxidante, através da inibição da isoprenilação de Rac1 e consequente inibição de NADPH oxidase (Laufs e Adam, 2012). Deste modo, a utilização de estatinas suprime a produção de O_2^- e $ONOO^-$ (peroxinitrito) e estimula a produção de NO, reduzindo, desta forma, eventos cardiovasculares, proporcionando um relaxamento vascular (Laufs e Adam, 2012; Malfitano *et al.*, 2014). O seu efeito anti trombótico parece estar relacionado com a sua capacidade de estabilizar a placa aterosclerótica (Osmak, 2012). O seu efeito anti-inflamatório pode resultar da diminuição plasmática de LDL, que consequentemente reduz os níveis da proteína c-reativa (indicador plasmático de inflamação), bem como da inibição da biossíntese de isoprenóides intermediários e de proteínas como Rho, Ras, e Rac (Kinlay, 2007; Sirtori, 2014). As estatinas, ao bloquearem Rho e Rac, aumentam eNOS e este aumento está relacionado com uma vasodilatação, diminuição da ativação plaquetária, diminuição de citocinas inflamatórias e, segundo alguns autores aumento de espécies reativas de oxigénio (Malfitano *et al.*, 2014; Sirtori, 2014). Quanto à ação imunossupressora das estatinas, esta pode ser conseguida através da redução de

citoquinas e de fatores de crescimento (Ahern, Lash, Damkier, Christiansen, e Cronin-Fenton, 2014). Para além disso, as estatinas também têm a capacidade de inibir a produção e atividade de metaloproteínases de matriz (MMP), enzimas proteolíticas dependentes de zinco, que têm um papel fundamental em processos fisiológicos e fisiopatológicos, e que apresentam níveis elevados em casos de doença neurodegenerativa, lesões medulares, esclerose múltipla ou AVC isquémico (Malfitano *et al.*, 2014).

Enquanto que o mecanismo das estatinas relacionado com redução do colesterol parece estar bem estudado, outros mecanismos, como os pleiotrópicos, ainda são alvos de estudos (Malfitano *et al.*, 2014; Sirtori, 2014).

3.2. Indicações terapêuticas

As estatinas são utilizadas no tratamento da hipercolesterolemia associada a diversas doenças cardiovasculares, uma vez que têm a capacidade de reduzir os níveis de LDL em circulação (Kuoppala *et al.*, 2008; Lim, Oh, Sakuma, e Koh, 2014). Deste modo, estas são efetivas na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, reduzindo, por exemplo, o risco de desenvolver enfarte do miocárdio e doença arterial periférica (Osmak, 2012). No entanto, vários estudos demonstraram que as estatinas também podem apresentar utilidade terapêutica em diversas outras patologias, nomeadamente:

- no risco de AVC, através de mecanismos independentes dos níveis de colesterol (Kumar *et al.*, 2008);
- em casos de osteoporose (Issat *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2014);
- no desenvolvimento da aterosclerose, através da redução de espécies reativas de oxigénio (ERO) (Lim *et al.*, 2014);
- na fibrilação atrial em situações de risco, como a cirurgia, através dos mecanismos relacionados com a inibição da isoprenilação de proteínas G (Laufs e Adam, 2012);
- na progressão da doença crónica renal (Osmak, 2012);
- nas doenças de Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla (Lim *et al.*, 2014; Malfitano *et al.*, 2014);

- em doenças oncológicas. Segundo estudos recentes, estas estão associadas a uma diminuição da mortalidade e recorrências em doentes oncológicos, facto que põe a hipótese das mesmas possuírem propriedades preventivas para o cancro (Nielsen, Nordestgaard, e Bojesen, 2012; Boudreau *et al.*, 2014).

3.3. Classificação

As estatinas são moléculas de baixo peso molecular, inicialmente isoladas a partir de fungos (Corcos e Le Jossic-Corcos, 2013; Sirtori, 2014). A mevastatina foi isolada a partir do *Penicillium citrinum* em 1976 e a lovastatina foi isolada a partir de *Aspergillus terreus* em 1979 (Corcos e Le Jossic-Corcos, 2013; Ahern *et al.*, 2014). Atualmente, existem também estatinas semissintéticas como a sinvastatina e pravastatina e estatinas sintéticas como a fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina (Kotamraju, Williams, e Kalyanaraman, 2007; Ahern *et al.*, 2014; Sirtori, 2014). Apesar de partilharem um mecanismo semelhante, as estatinas distinguem-se umas das outras através da sua estrutura e perfil farmacocinético (Vinayak e Kurian, 2009). Estas são substâncias anfipáticas que apresentam diferentes solubilidades em água e, deste modo, podem ser classificadas em lipofílicas, se entrarem diretamente nas células, através de interações com as suas membranas (difusão passiva), ou hidrofílicas, se entrarem nas células com a ajuda de proteínas de transporte (Pisanti *et al.*, 2014; Sirtori, 2014). A sinvastatina, fluvastatina, lovastatina, cerivastatina e atorvastatina são exemplos de estatinas lipofílicas enquanto que a pravastatina e a rosuvastatina apresentam carácter hidrofílico (Santa-Maria e Stearns, 2013; Fong, 2014; Sirtori, 2014). A pravastatina parece ser a estatina com maior carácter hidrofílico (Osmak, 2012). Alguns autores não são consensuais quanto à atorvastatina uma vez que, por vezes, esta é considerada hidrofílica (Ahern *et al.*, 2011; Brewer *et al.*, 2013). Para além disso, em alguns casos, a rosuvastatina é considerada parcialmente lipofílica (Sassano e Platanius, 2008; Sirtori, 2014).

Outros fatores de diferenciação das estatinas são o seu peso molecular, a estrutura do anel hidrofóbico que as constitui e a forma como estas estruturas vão interagir com a enzima HMGCR (Fong, 2014). Por exemplo, a sinvastatina tem o seu anel lactónico fechado, enquanto que a pravastatina tem o mesmo aberto, e a atorvastatina não tem o anel central de naftaleno característico da lovastatina, da sinvastatina e da pravastatina (*Figura 20*) (Solomon e Freeman, 2008; Sirtori, 2014).

3. Estatinas

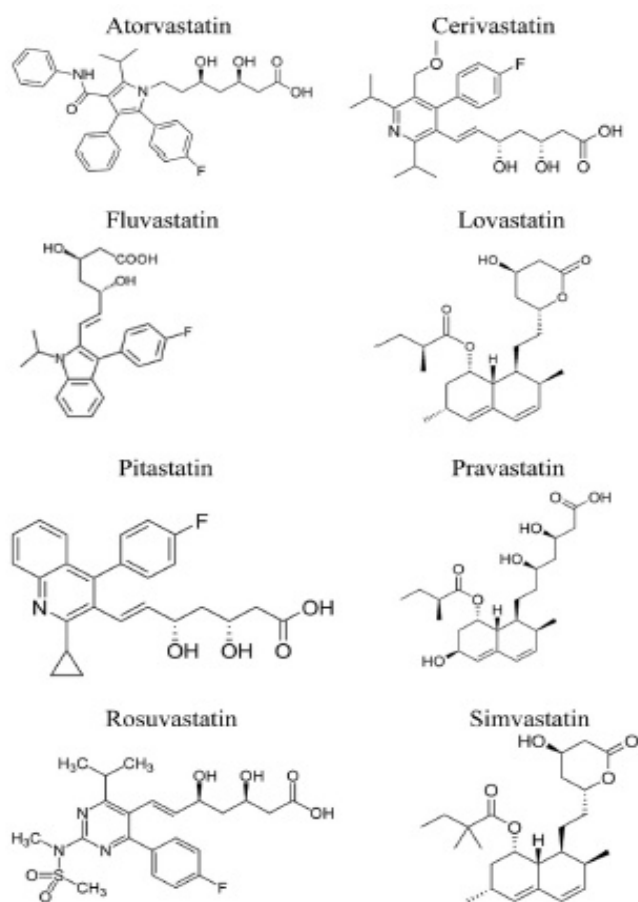


Figura 20 - Estrutura química dos vários tipos de estatinas (Fong, 2014).

3.4. Metabolismo

A maior parte das estatinas lipofílicas é submetida ao metabolismo de primeira passagem hepática, através da ação do sistema citocromo p450 (Sirtori, 2014). A atorvastatina, lovastatina e simvastatina são metabolizadas pelo CYP3A4 e a fluvastatina e a rosuvastatina pelo CYP2C9 (Corcos e Le Jossic-Corcos, 2013). No caso das estatinas hidrossolúveis, estas são excretadas sem sofrerem qualquer alteração (Fong, 2014). Alguns autores, contudo, referem que a pravastatina sofre sulfatação (Corcos e Le Jossic-Corcos, 2013). O metabolismo de primeira passagem hepática conduz à produção de metabolitos ativos no caso da atorvastatina, lovastatina e simvastatina ou metabolitos inativos no caso da fluvastatina e pravastatina (Corcos e Le Jossic-Corcos, 2013). A simvastatina, por exemplo, é considerada um pró-fármaco e torna-se numa

substância ativa (beta-hidroxiácido de sinvastatina), com uma estrutura semelhante à HMG-CoA (Figura 21), quando o seu anel lactônico é aberto através da hidrólise provocada por esterases no fígado (Solomon e Freeman, 2008).

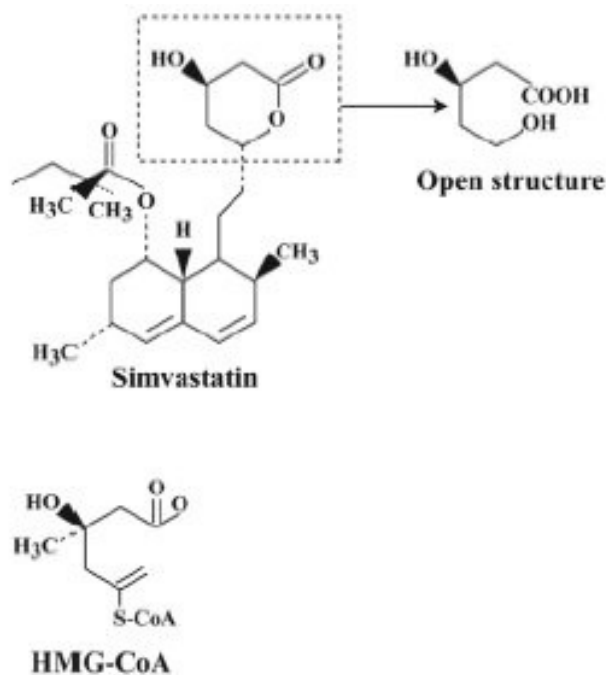


Figura 21 - Semelhança estrutural entre HMG-CoA e Sinvastatina. Adaptado de Solomon e Freeman (2008).

A solubilidade lipídica destes medicamentos condiciona a sua biodisponibilidade (limitada entre 5% e 75%), as suas propriedades farmacológicas e a sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) (Solomon e Freeman, 2008; Fong, 2014; Sirtori, 2014). As estatinas lipofílicas são capazes de penetrar nas membranas biológicas, mas o mesmo não se observa com as estatinas hidrofílicas (Pocobelli *et al.*, 2008). As estatinas hidrofílicas têm a sua distribuição pelos tecidos periféricos extra-hepáticos reduzida, ou seja, têm uma menor absorção sistémica (Vinayak e Kurian, 2009). Contudo, a absorção intestinal das estatinas pode variar entre 30 a 85% e cerca de 90% das mesmas em circulação, com a exceção da pravastatina, ligam-se a proteínas, como a albumina (Ahern *et al.*, 2014; Sirtori, 2014).

3.5. Efeitos secundários/Reações adversas

O tratamento com estatinas foi introduzido pela primeira vez nos Estados Unidos em 1987 e verificou-se que as mesmas pareciam gerar efeitos secundários, como alterações na atividade das enzimas hepáticas e danos no tecido muscular (Pocobelli *et al.*, 2008; Lim *et al.*, 2014). Atualmente, cerca de 5 a 10% dos utilizadores de estatinas desenvolvem reações adversas (Z. Ahmad, 2014). Deste modo, torna-se necessário encontrar um equilíbrio entre os seus benefícios cardiovasculares e os seus potenciais riscos (Mihos *et al.*, 2014).

Os efeitos adversos das estatinas são dose-dependentes, estão diretamente relacionados com a sua biodisponibilidade e, deste modo, com a sua solubilidade (Norata, Tibolla, e Catapano, 2014). Os efeitos secundários mais graves, mas pouco comuns, provocados pela utilização deste fármaco, são a miosite e a rabdomiólise, reações manifestadas por elevações acentuadas de creatina-quinase (CK) (Thompson e Parker, 2013; Norata *et al.*, 2014; Sirtori, 2014). Estas manifestações estão associadas a uma diminuição da captação hepática de estatinas, que conduz a uma maior exposição dos músculos esqueléticos e periféricos a este grupo de fármacos (Thompson e Parker, 2013). A rabdomiólise está também associada à inibição de enzimas do citocromo p450, devido à ação de outros medicamentos ou alimentos, como o sumo de toranja (Solomon e Freeman, 2008). Alguns casos fatais de rabdomiólise, registados devido à utilização de cerivastatina, levaram à sua remoção do mercado em 2001 (Corcos e Le Jossic-Corcos, 2013). Quanto à miosite inflamatória, esta não se resolve com a supressão do medicamento, pois frequentemente requer terapia imunossupressora (Thompson e Parker, 2013). No entanto, são mais comuns queixas musculares leves como a mialgia, as câibras e a fraqueza (Thompson e Parker, 2013). A justificação para estas alterações musculares ainda se encontra pouco clara, no entanto, as miopatias parecem estar associadas a uma disfunção mitocondrial (Norata *et al.*, 2014; Sirtori, 2014). A redução da síntese de moléculas, como a ubiquinona (coenzima Q10) e o dolicol, está relacionada com a disfunção mitocondrial, com a redução do metabolismo oxidativo e, em alguns casos, a com morte celular (*Figura 22*) (Norata *et al.*, 2014). A redução de vitamina D, metabolito do colesterol, pode também provocar fraqueza e dor musculares (Norata *et al.*, 2014; Z. Ahmad, 2014).

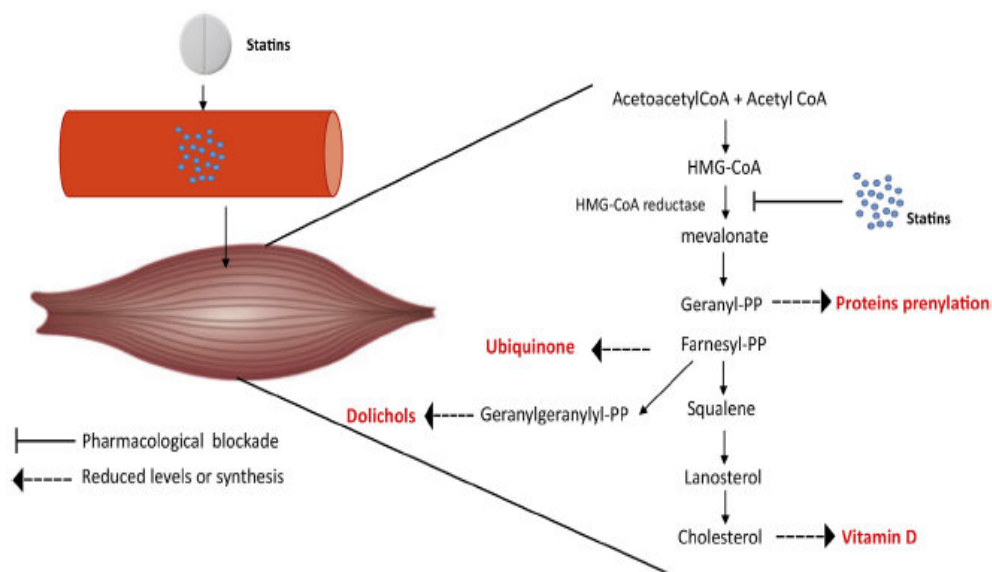


Figura 22 - Mecanismos das estatinas que podem induzir toxicidade muscular (Norata *et al.*, 2014).

Para além disso, as estatinas podem aumentar a incidência de diabetes (cerca de 20-30%), cataratas e toxicidade hepática (aumento de transaminases), originar insuficiência renal aguda, atravessar a BHE (estatinas lipofílicas) e prejudicar a função cognitiva (Sirtori, 2014; Wilkinson, Laffin, e Davidson, 2014). Por outro lado, outros autores afirmam que estas são benéficas, pois reduzem a progressão de doenças renais e diminuem o risco de desenvolver formas de demência (Sassano e Plataniás, 2008).

Ademais, as estatinas, com a exceção da fluvastatina, são substratos de proteínas transportadoras de fármacos e, deste modo, podem sofrer interações medicamentosas, especialmente interações dependentes do citocromo p450 (Corcos e Le Jossic-Corcos, 2013).

Contudo, as estatinas parecem ter um excelente perfil de segurança, pois apresentam uma distribuição periférica reduzida (Solomon e Freeman, 2008). No entanto, existem estratégias para combater a incidência de efeitos adversos provocados pelas mesmas, como a sua utilização mas em doses mais reduzidas, a alternância de classes ou a utilização de outras substâncias hipolipemiantes, como os fibratos (Wilkinson *et al.*, 2014).

3.6. Influência no Cancro da mama

A possível associação entre o risco de cancro da mama e o uso de estatinas foi inicialmente avaliada como segunda análise em ensaios clínicos aleatórios (ECA) sobre a ação das estatinas nas doenças cardiovasculares (Sacks *et al.*, 1996). No entanto, recentemente, vários estudos observacionais foram desenvolvidos com o principal objetivo de compreender a influência das estatinas no cancro da mama, mas os resultados mostraram-se contraditórios.

Existem estudos que defenderam que este grupo de fármacos aumenta o risco/incidência do cancro da mama (Anexo III) (Sacks *et al.*, 1996; Coogan *et al.*, 2002; Dale, Coleman, Henyan, Kluger, e White, 2006; McDougall *et al.*, 2013). Por outro lado, dois casos-controlo não evidenciaram qualquer aumento da mortalidade e no risco de desenvolver esta patologia, com a utilização de estatinas (Anexo IV) (Kaye *et al.*, 2002; Pocobelli *et al.*, 2008).

Meta-análises de estudos observacionais verificaram que não existe associação entre estatinas e a incidência de cancro, como o cancro da mama (Anexo IV) (Bonovas, Filioussi, Tsavaris, e Sitaras, 2005; Browning e Martin, 2007; Kuoppala *et al.*, 2008; Undela, Srikanth, e Bansal, 2012). Dois estudos *coorte* afirmaram que o uso de estatinas não altera o risco de desenvolver cancro da mama (Anexo IV) (Eliassen, Colditz, Rosner, Willett, e Hankinson, 2005; Boudreau *et al.*, 2007). Recentemente, dois estudos prospetivos também verificaram que as estatinas não estão associadas ao risco de recorrência e mortalidade do cancro da mama (Anexo IV) (Desai *et al.*, 2013; Nickels *et al.*, 2013). Contudo alguns autores, como Cauley e os seus colaboradores, verificaram que as estatinas reduzem cerca de 60-70% do risco de desenvolver cancro da mama (Anexo V) (Cauley *et al.*, 2003). Kwan *et al.* (2008), num estudo prospetivo, verificou que as estatinas reduzem as recorrências relacionadas com esta patologia (Anexo V). Recentemente, Chae e os seus colaboradores, verificaram que as estatinas reduzem significativamente (cerca de 56%) a recorrência do cancro da mama (*Figura 23*) e Ahern *et al.*, no mesmo ano, também verificou a redução de episódios de recorrência com a utilização deste grupo de fármacos (Anexo V) (Ahern *et al.*, 2011; Chae *et al.*, 2011).

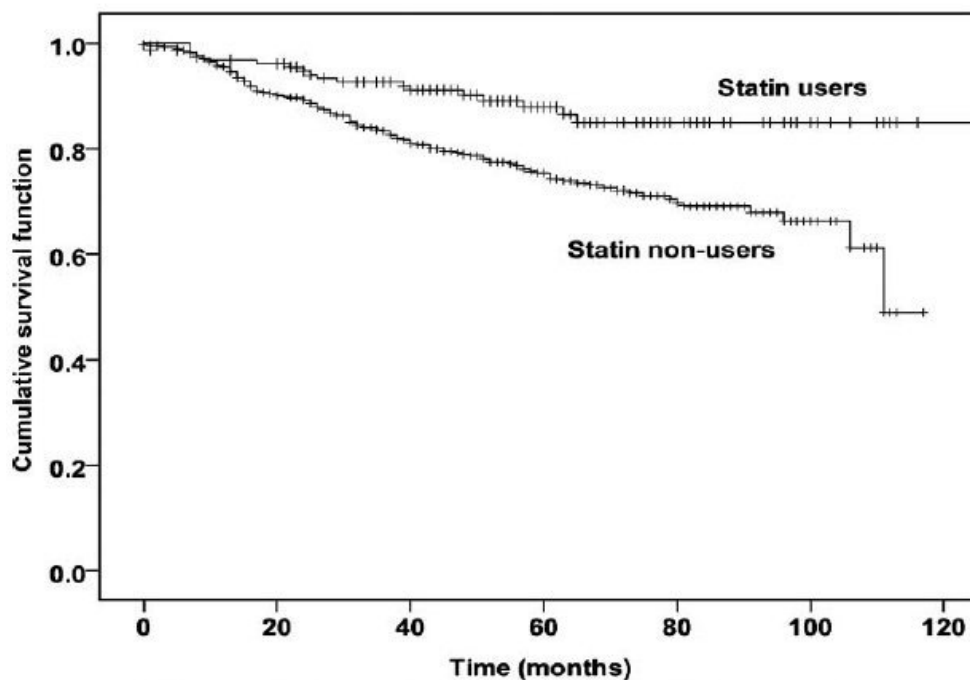


Figura 23 - Sobrevida livre de doença com a utilização ou não utilização de estatinas (Chae *et al.*, 2011).

Em 2003, verificou-se que as estatinas aumentavam o risco de cancro da mama, quando utilizadas durante menos de seis meses, e, pelo contrário, reduziam o risco quando utilizadas por mais de 4 anos (Anexo IV) (Beck, Wysowski, Downey, e Butler-Jones, 2003). No ano seguinte, investigadores de Washington verificaram que os efeitos das estatinas no cancro da mama dependem do seu tempo de utilização, pois demonstrou-se que a incidência desta patologia diminuía em pacientes que tomavam esta medicação durante mais de 5 anos, tendo esta evidência carácter moderado (Anexo V) (Boudreau *et al.*, 2004). Em 2005, através de um estudo retrospectivo, também se verificou que as estatinas tinham um efeito protetor, reduzindo o risco de cancro da mama em 49%, se a sua utilização fosse prolongada (Kumar *et al.*, 2008 e referências aí citadas). Contudo outros autores verificaram que a utilização prolongada de estatinas não teria qualquer efeito no cancro da mama (Anexo IV) (Kaye *et al.*, 2002; Eliassen *et al.*, 2005; Vinogradova, Coupland, e Hippisley-Cox, 2011). Já em 2012, Nielsen *et al.* verificou que as estatinas reduziam a mortalidade associada ao cancro da mama e, este ano, Boudreau *et al.* verificou uma redução da recorrência do cancro da mama, também graças à utilização deste grupo de fármacos (Anexo V) (Nielsen *et al.*, 2012; Boudreau *et al.*, 2014;).

A ação benéfica das estatinas no cancro da mama pode ser compreendida através dos seus múltiplos mecanismos de ação, os quais ainda não se conhecem totalmente. As estatinas parecem ser um grupo de fármacos importante que limita o desenvolvimento do cancro através de mecanismos que inibem a produção de elementos específicos, necessários para a proliferação, sobrevivência, motilidade e invasão celulares (Figura 24) (Kumar *et al.*, 2008).

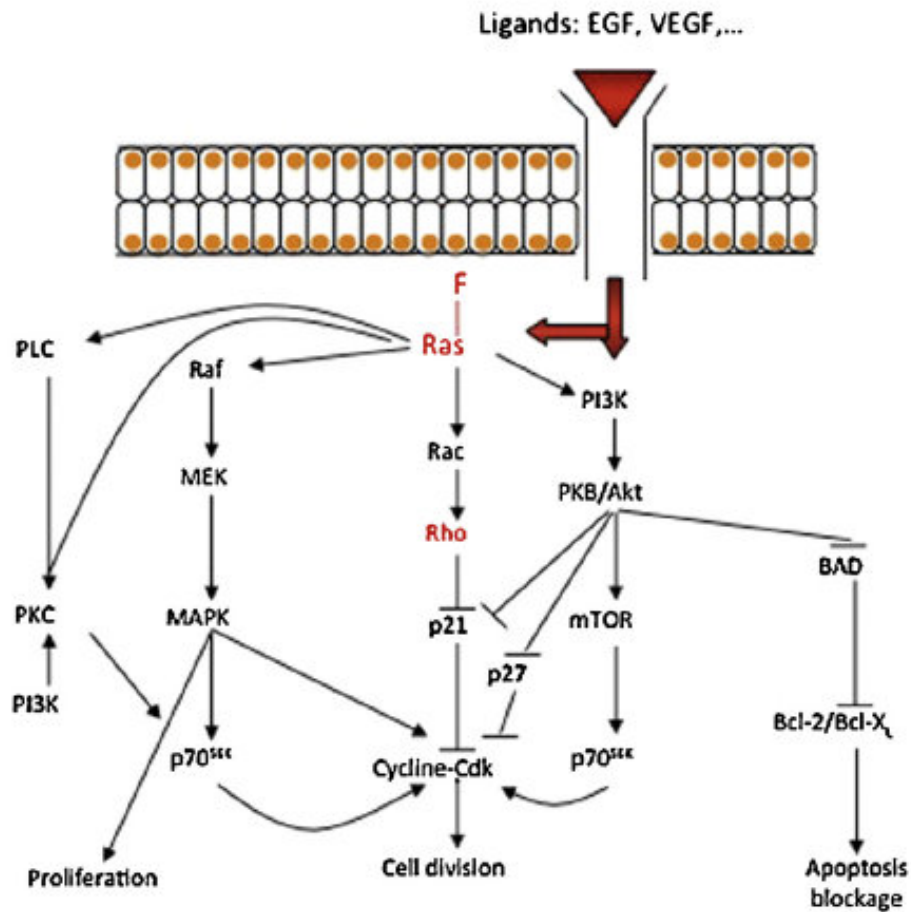


Figura 24 - Cascata de elementos necessários na proliferação, sobrevivência, motilidade e invasão de células cancerígenas (Corcos e Le Jossic-Corcos, 2013).

A "via do mevalonato", fundamental para a biossíntese do colesterol e prenilação de proteínas, parece estar envolvida na carcinogénese, uma vez que este processo é crucial na multiplicação e função celulares (Osmak, 2012; Pisanti *et al.*, 2014). A prenilação de oncoproteínas, como os membros da família Ras (Ras e Rho GTPases), está associada a uma maior formação e progressão do cancro, pois estas proteínas estão relacionadas com a adesão, motilidade, sinalização e sobrevivência celulares,

integridade membranar, remodelação do citoesqueleto, progressão do ciclo celular, processos de angiogénese, fagocitose, endocitose, stress oxidativo e resposta celular ao stress genotóxico (Osmak, 2012). Sabe-se também que as proteínas Rho são necessárias para a ativação de VEGF, fator estimulante da angiogénese (Osmak, 2012). Estas proteínas requerem uma isoprenilação pós-translacional por parte de isoprenóides intermediários (substratos de prenilação) que lhes confere atividade e fixação à membrana celular (Pisanti *et al.*, 2014). Foi verificado que níveis elevados de farnesil difosfato sintetase, enzima capaz de catalisar a formação de isoprenóides intermediários, estão relacionados com uma maior progressão tumoral, resistência à quimioterapia e sobrevivência reduzida do paciente (Pisanti *et al.*, 2014). Deste modo, o efeito antineoplásico das estatinas pode estar relacionado com a inibição da "via do mevalonato" e consequente redução da atividade de proteínas como a Ras, Rac e Rho ou ainda com a sua influência no óxido nítrico, p53 e NF- κ B (Chae *et al.*, 2011).

3.6.1. Mecanismos de inibição da proliferação, sobrevivência e metástases tumorais

3.6.1.1. Influência em AKT, NF- κ B, Bcl_{XL} e PTEN

O cancro da mama triplo-negativo (CMTN) é um subtipo de cancro da mama agressivo que representa cerca de 15-20% dos casos e que não expressa nenhum dos recetores seguintes: recetores de estrógeno (RE), progesterona (RP) e HER2 (; Park, Jung, Ahn, e Im, 2013; Litzenburger e Brown, 2014). Um estudo explorou o efeito da sinvastatina no CMTN, nomeadamente nas vias de transdução de sinal, e identificou vários elementos importantes, como o AKT, o NF- κ B, a Bcl_{XL} e a PTEN (*Figura 25*) (Anexo V) (Ghosh-Choudhury *et al.*, 2010).

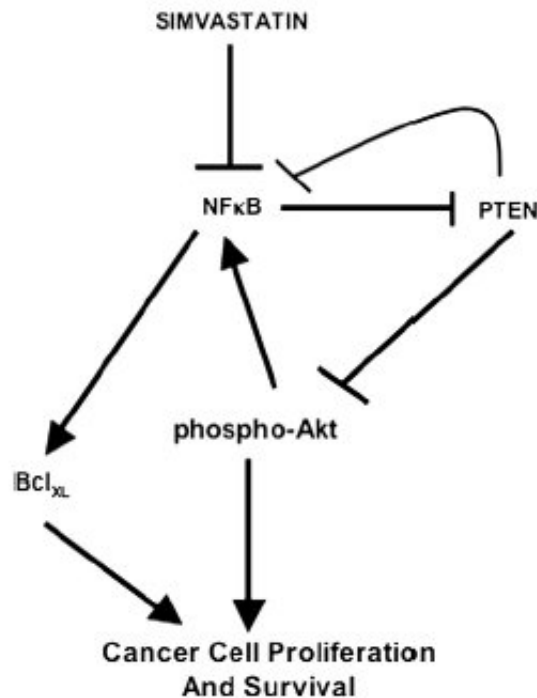


Figura 25 - Ação da simvastatina na proliferação e sobrevivência de células cancerígenas da mama (Ghosh-Choudhury *et al.*, 2010).

A proteína Ras estimula a ativação da enzima PI3K e, conseqüentemente, ativa a AKT, processos que parecem estar envolvidos na carcinogênese das células cancerígenas (Ghosh-Choudhury *et al.*, 2010). A PTEN, proteína de supressão tumoral, atua inibindo PI3K e controlando os níveis do seu produto, PIP3 (Harris *et al.*, 2010). Quanto esta proteína é inativada (40% dos casos de cancro da mama), os níveis de PIP3 aumentam e é ativada a AKT (Ghosh-Choudhury *et al.*, 2010; Harris *et al.*, 2010). AKT, que está ativa nos carcinomas da mama *in situ* e invasivos, contribui para o aumento da proliferação e crescimento celulares, de quimio e radioresistências e da sobrevivência de células cancerígenas (Ghosh-Choudhury *et al.*, 2010). Assim, AKT promove a angiogênese e regula a sobrevivência das células cancerígenas através de fatores de transcrição como o NF-κB (Ghosh-Choudhury *et al.*, 2010). Por sua vez, este fator de transcrição, responsável pela expressão de citocinas inflamatórias, induz a expressão de uma proteína mitocondrial anti-apoptótica designada de Bcl_{XL} (Ghosh-Choudhury *et al.*, 2010). Os níveis reduzidos de Bcl₂ e de survivina, proteína anti-apoptóticas, bem como os níveis elevados de BAX e BIM, proteínas pró-apoptóticas, estão também relacionados com a indução da apoptose celular no cancro da mama (Pisanti *et al.*, 2014). A apoptose verificada está relacionada com processos intrínsecos (mitocondriais)

(Osmak, 2012). Em 2010, um estudo pré-clínico realizado em células com CMTN, verificou que a sinvastatina aumenta a expressão de PTEN, atenua a ativação NF- κ B, reduz a expressão de Bcl_{XL}, inibe significativamente a fosforilação de AKT e inibe mTOR nos tecidos afetados com cancro (Ghosh-Choudhury *et al.*, 2010). Para além disso, demonstrou ainda que a sinvastatina inibe a formação do complexo DNA- NF- κ B, que possibilita a transcrição do fator NF- κ B (Ghosh-Choudhury *et al.*, 2010). Recentemente, o estudo de Park *et al.* (2013) confirmou que a sinvastatina afetava as células deste tipo de cancro através da cascata de PI3K (Anexo V).

3.6.1.2. Influência na vimentina e em caspases

O estudo de Aberg e colaboradores verificou que a sinvastatina induz a apoptose de células do cancro da mama através do aumento dos níveis de caspases, proteases necessárias na apoptose (Aberg *et al.*, 2008).

A vimentina, por sua vez, é uma proteína reguladora, necessária para a atividade de ERK, AKT e PI3K, substâncias envolvidas na carcinogénese (Anexo V) (Kanugula, Dhople2, Volker, Ummanni, e Kotamraju, 2014). O estudo de Kanugula *et al.* (2014) verificou que a fluvastatina induz a apoptose e reduz as metástases de células no CMTN, diminuindo os níveis de vimentina através da degradação proteolítica induzida por caspases.

3.6.1.3. Influência no Óxido Nítrico (NO)

O bloqueio das proteínas Ras e Rho está relacionado com uma redução da proliferação e sinalização celulares do cancro da mama (Pisanti *et al.*, 2014). A inibição de Rho-GTPases, conseguida pelas estatinas, resulta num aumento da eNOS (Kumar e Esserman, 2005). Em 2007, verificou-se que, inibindo a produção de mevalonato com a utilização de estatinas, os níveis de NO aumentavam, provocando um efeito citostático em células cancerígenas da mama (Anexo V) (Kotamraju *et al.*, 2007). Ainda neste estudo, os autores afirmaram que o aumento dos níveis de NO era conseguido através da redução da atividade da enzima arginase (Kotamraju *et al.*, 2007). Este ano, verificou-se que a fluvastatina e a sinvastatina provocaram a morte de células do CMTN devido ao aumento dos níveis de NO (Kanugula *et al.*, 2014).

3.6.1.4. Influência nas Espécies Reativas de Oxigênio (ERO)

Sabe-se que as estatinas têm a capacidade de reduzir as ERO, prevenindo, deste modo, o stress oxidativo. No entanto, quando relacionam este fenómeno com os seus efeitos antineoplásicos, diferentes autores não são consensuais.

As ERO são capazes de provocar uma distorção do DNA, processo que pode ser combatido com a ação das estatinas (Kumar e Esserman, 2005). Se, por outro lado, o tratamento com estatinas for suprimido, as proteínas RhoA e Rac1 são ativadas, causando um aumento da produção de ERO (Laufs e Adam, 2012). Contudo, outros autores verificaram que as estatinas inibiam a proliferação de células do cancro da mama através do aumento do stress oxidativo (Sánchez *et al.*, 2008). O aumento dos níveis de ERO e consequente aumento do stress oxidativo estão associados à morte celular devido à peroxidação de lípidos membranares e clivagem do ADN mitocondrial (Sánchez *et al.*, 2008; Pisanti *et al.*, 2014). Sánchez e os seus colaboradores (2008) verificaram que, apesar das estatinas prevenirem o stress oxidativo através da redução de ERO em cardiomiócitos, este grupo de fármacos apresenta um mecanismo contrário em células do cancro da mama RE- (Anexo V).

3.6.1.5. Influência no gene p53

O gene p53 está relacionado com processos de apoptose (Osmak, 2012). Mutações neste gene alteram a sua função, promovendo, ao invés de inibir, o desenvolvimento de tumores (Pisanti *et al.*, 2014). Estas mutações caracterizam-se também por terem a atividade da "via do mevalonato" reforçada, uma vez que este gene está associado a genes promotores de esterol (Pisanti *et al.*, 2014). As estatinas têm efeito no cancro da mama que expressa a mutação neste gene, uma vez que revertem, através da via do mevalonato, o fenótipo maligno, suprimindo o crescimento e a sobrevivência de células cancerígenas (Ahern *et al.*, 2014; Pisanti *et al.*, 2014). Desta forma, o gene p53 parece ser um importante biomarcador, pois ajuda a identificar quais os tumores sensíveis às estatinas (Santa-Maria e Stearns, 2013). Para além disso, as estatinas também estão associadas à prevenção de metástases ósseas relacionadas com tumores da mama que expressam esta mutação (Santa-Maria e Stearns, 2013; Ahern *et al.*, 2014).

3.6.1.6. Influência em MAPK/JNK quinase/MEK/ERK

Outros mecanismos das estatinas, dependentes da regulação dupla de MAPK, estão relacionados com a ativação de JNK quinase e com a inibição de MEK/ERK, processos que induzem a apoptose e/ou paragem do ciclo celular (*Figura 26*) (Sassano e Platánias, 2008). A inibição de MEK/ERK, conseguida pela anterior inibição de Ras, é acompanhada por uma redução de NF- κ B e diminuição da ligação da proteína ativadora AP-1 ao DNA (Campbell *et al.*, 2006). Verificou-se que este mecanismo é independente do tipo de recetor de estrogénio e da expressão de p53 (Sassano e Platánias, 2008).

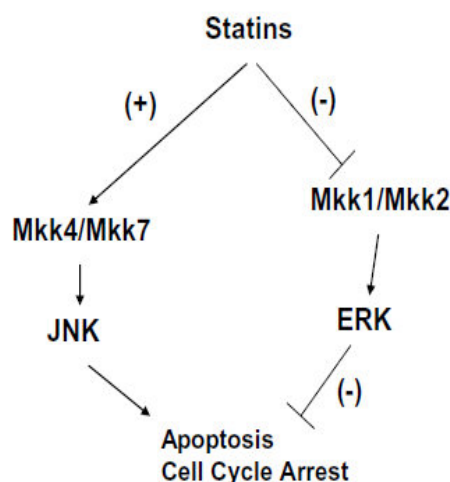


Figura 26 - Efeito das estatinas na cascata de MAPK (Sassano e Platánias, 2008).

3.6.1.7. Influência em p21 e p27

As proteínas Rho, que estão sobre-expressas no cancro da mama, estão envolvidas em processos de proliferação e invasão celulares (Aberg *et al.*, 2008; Ghosh-Choudhury *et al.*, 2010). Com a ação das estatinas, a produção de proteínas Rho A é inibida e, deste modo, tanto o crescimento como a proliferação celulares do cancro da mama ficam limitados, pois estas proteínas têm um papel essencial na progressão celular para a fase S (Osmak, 2012; Bjarnadottir *et al.*, 2013). Assim, as estatinas vão bloquear a transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular através da inativação de NF- κ B e da supressão de MAPK e de CDK, componentes que reduzem a expressão de

3. Estatinas

inibidores de CDK, p21 e p27 (Vinayak e Kurian, 2009; Ghosh-Choudhury *et al.*, 2010; Issat *et al.*, 2011; Bjarnadottir *et al.*, 2013). O p27 atua como inibidor da CDK e a sua acumulação, conseguida pela ação das estatinas, provoca uma inibição do ciclo celular relacionado com o desenvolvimento do cancro da mama (Kumar e Esserman, 2005; Osmak, 2012). Em suma, é possível afirmar que os níveis elevados de p21 e p27 resultam da inibição de RhoA, inibição essa conseguida pela ação das estatinas (Osmak, 2012).

3.6.1.8. Influência na proteína RB

Verificou-se que a lovastatina provoca a morte de células do cancro da mama através do seu mecanismo capaz de alterar a expressão de proteínas RB, proteínas de supressão tumoral (Kanugula *et al.*, 2014). Alguns autores afirmam que as estatinas inibem cerca de 90% da hiperfosforilação de produtos do gene retinoblastoma (Kumar e Esserman, 2005).

3.6.1.9. Influência no ki67

Em 2013, um estudo verificou que as estatinas têm um efeito anti proliferativo nas células cancerígenas do cancro da mama positivo para HMGCR (Anexo V) (Bjarnadottir *et al.*, 2013). A enzima HMGCR é o alvo de ligação das estatinas e a sua expressão descontrolada, em conjunto com a proteína Ras, está relacionada com a progressão do cancro da mama (Bjarnadottir *et al.*, 2013). No estudo de Bjarnadottir (2013) analisou-se a proliferação do cancro da mama através da medição dos níveis de ki67, um importante marcador da proliferação tumoral que se encontra sobre-expresso neste tipo de cancro. Neste estudo, realizou-se uma terapêutica com estatinas antes de uma intervenção cirúrgica. Posto isto, verificaram que, com a utilização de atorvastatina, a percentagem de redução da proliferação tumoral foi maior em tumores que expressavam a enzima HMGCR (Bjarnadottir *et al.*, 2013). Assim, observaram que este grupo de fármacos poderia ser benéfico numa terapêutica neoadjuvante. Deste modo, os mesmos colocaram a hipótese de que HMGCR poderia ser um marcador de prognóstico positivo da resposta ao tratamento com estatinas nesta patologia (Bjarnadottir *et al.*, 2013; Pisanti *et al.*, 2014).

3.6.1.10. Influência nas MMP

As estatinas também podem inibir a proliferação de células tumorais do cancro da mama através da redução das metaloproteinases de matriz (MMP), classe de proteases que pertence à família das Metzincinas e que degrada a matriz extracelular, permitindo o crescimento, invasão e metástases de células cancerígenas (Kumar e Esserman, 2005; Mannello e Tonti, 2009). As estatinas parecem reduzir as MMP através do bloqueio de RhoA, provocando uma inibição da angiogénese, da migração e de metástases tumorais (Mannello e Tonti, 2009). Por outro lado, a inibição das MMP pode ser compreendida através de outro mecanismo, dependente de caveolinas, proteínas que se ligam ao colesterol e que estão associadas ao cancro da mama com recetor hormonal (Mannello e Tonti, 2009; Vinayak e Kurian, 2009). As caveolinas estão localizadas em cavéolas, estruturas ricas em colesterol, situadas na membrana plasmática, e estão envolvidas na transdução de sinal e na inibição do crescimento e metástases tumorais (Mannello & Tonti, 2009). A expressão destas proteínas, que está associada a uma redução de MMP, é conseguida pela ação das estatinas, principalmente das estatinas lipofílicas (Mannello e Tonti, 2009; Vinayak e Kurian, 2009). Alguns autores afirmam que o cancro da mama com recetor hormonal negativo está associado a uma maior expressão de MMP (Mannello e Tonti, 2009). Posto isto, o tratamento com estatinas pode induzir a expressão de caveolinas e, conseqüentemente, reduzir os níveis das MMP, permitindo uma redução da angiogénese e das metástases tumorais. Contudo, o controlo das estatinas na expressão de MMP não é totalmente compreendido (Mannello e Tonti, 2009).

3.6.1.11. Influência no complexo FT-FVIIa

Aberg e seus colaboradores (2008) investigaram a ação da sinvastatina nas células do cancro da mama e analisaram a influência do complexo FT-FVIIa neste mecanismo (Anexo V). O fator tecidual (fator III), principal iniciador da coagulação, é uma estrutura que está relacionada com os recetores de citocinas tipo II e com o aumento dos níveis de VEGF (Aberg *et al.*, 2008). Este fator está presente em vários tipos de células, incluindo as células malignas, que aumentam a sua produção de citocinas (Aberg *et al.*, 2008). Segundo Aberg *et al.* (2008), o fator tecidual liga-se ao fator VII ativado (FVIIa) e forma, com este, um complexo que parece estar associado à

3. Estatinas

ativação de AKT, ou seja, a processos anti-apoptóticos. No entanto, verificou-se que, apesar da presença deste complexo, a sinvastatina é capaz de induzir a apoptose de células do cancro da mama através dos seguintes processos: inibição da transcrição do fator tecidual, inibição de RhoA GTPases (aumentadas no cancro da mama), inibição da produção de AKT, retenção do fator de transcrição NF- κ B (processo RhoA dependente), e consequente inibição da proteína Bcl₂ (Aberg *et al.*, 2008).

3.6.1.12 Influência no uPA e TNF- α

As estatinas inibem a invasão e as metástases de células tumorais através da inibição do ativador de plasminogénio uroquinase (uPA) e do bloqueio de TNF- α , que pode ser estimulado pela expressão de seletinas-E, moléculas essas dependentes de Rho e necessárias para a fixação do tumor ao endotélio (Osmak, 2012). O aumento da produção de uPA pode estar relacionado com o fator tecidual (Aberg *et al.*, 2008). Por outro lado, o TNF- α parece potenciar a capacidade da lovastatina na inibição da produção de VEGF, reduzindo, deste modo, a angiogénese (Vinayak e Kurian, 2009).

Assim, em resumo, os estudos revelam que as estatinas podem apresentar diversos alvos terapêuticos (*Tabela 5*).

Tabela 5 - Ações das estatinas nos diversos alvos.

Ação das estatinas	Alvos terapêuticos	
	Inibição	Ativação
Apoptose	AKT AP-1 Bcl ₂ MAPK mTOR NF-κB PI3K Ras Rho survinina	BAX BIM caspases ERO JNK NO PTEN RB
Interrupção do ciclo celular	CDK ciclinas RhoA	p21 e p27
Inibição de metástases	MMP NF-κB Ras RhoA TNF-α uPA	
Inibição da angiogénese	Rho VEGF	

3.6.2. Influência em conjunto com outros fármacos

Os efeitos anticancerígenos das estatinas ainda estão a ser investigados e, deste modo, torna-se precipitado afirmar que as mesmas possam ser utilizadas como monoterapia. Posto isto, têm sido efetuados estudos que analisam a sua ação em conjunto com outros fármacos.

As estatinas, como a cerivastatina, podem ser utilizadas como coadjuvantes na quimioterapia, exercendo uma ação sinérgica com a cisplatina e doxorubicina, citotóxicos utilizados na quimioterapia (Issat *et al.*, 2011; Osmak, 2012). O mesmo se verificou com a utilização de fluvastatina em conjunto com trastuzumab ou epirrubicina (Osmak, 2012). Esta ação sinérgica é favorável, pois, por vezes, as células tumorais apresentam resistências ao tratamento com quimioterapia (Osmak, 2012). Por exemplo, a resistência à doxorubicina pode ser combatida pelas estatinas através da inibição da proteína Ras, com conseqüente inibição da cascata Raf/MEK/ERK, redução de PI3K e diminuição de AKT (Osmak, 2012). Embora tenham resultados inconclusivos, alguns autores afirmam que a combinação destes fármacos é vantajosa, pois a utilização de estatinas parece atenuar a cardiotoxicidade e reduz os danos hepáticos e renais provocados pela quimioterapia (Osmak, 2012).

Um estudo de Issat *et al.* (2011) verificou uma ação sinérgica entre a lovastatina e a berberina, uma planta alcaloide capaz de diminuir as concentrações de colesterol, reduzir os níveis de ciclinas e aumentar os níveis dos inibidores de CDK. Verificou-se que esta associação provocou uma paragem do ciclo celular na fase G1 e, deste modo, concluiu-se que a berberina potencia o efeito citotóxico da lovastatina através de mecanismos dose-dependentes (Anexo V) (Issat *et al.*, 2011).

Por outro lado, um estudo de Chae *et al.* (2011) verificou que as estatinas diminuíam significativamente o risco de recorrência de cancro da mama, principalmente com a adição de outro fármaco, nomeadamente um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou um antagonista do recetor de angiotensina II (ARA), que acrescentaram 40% na redução do risco (*Figura 27*) (Anexo V) (Chae *et al.*, 2011).

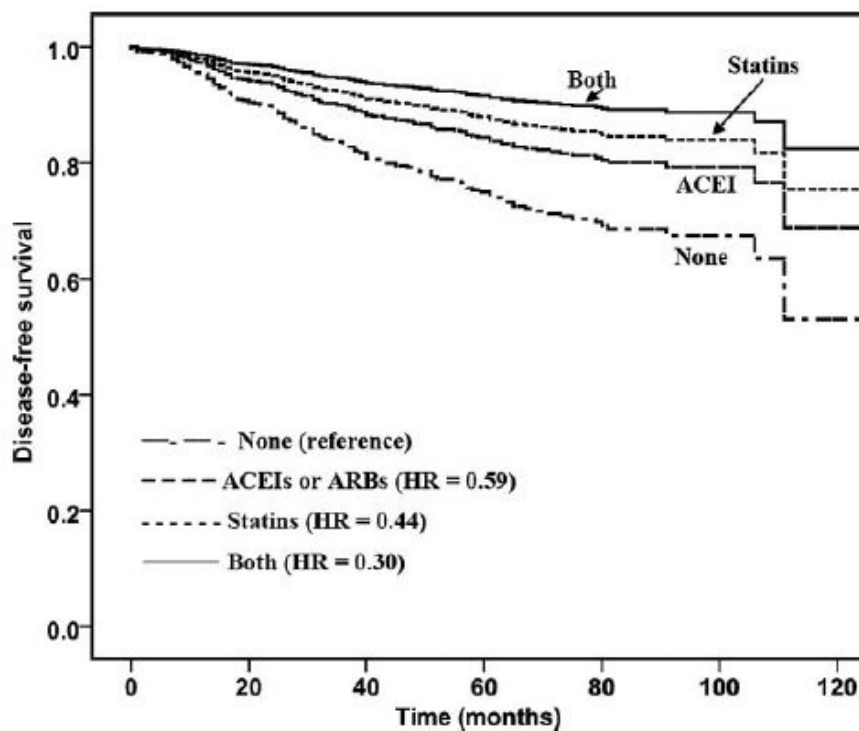


Figura 27 - Sobrevida livre de doença com o utilização de IECA, estatinas, ambos ou nenhum dos fármacos (Chae *et al.*, 2011).

3.6.3. Importância das Estatinas lipofílicas

O estudo prospetivo de Cauley *et al.* (2006), sugeriu que o tipo de estatina influencia a sua ação perante a incidência de cancro da mama (Anexo V). Mais tarde, dois estudos verificaram, *in vitro* e *in vivo*, que diferentes estatinas suprimiam o crescimento e induziam apoptose em células cancerígenas da mama (Anexo V) (Campbell *et al.*, 2006; Kotamraju *et al.*, 2007). O caso-controlo de Pocobelli *et al.* (2008) verificou uma redução significativa do risco de cancro da mama com a utilização de fluvastatina, uma estatina lipofílica (Pocobelli *et al.*, 2008). Em 2011, as estatinas lipofílicas, como a sinvastatina, também foram associadas a um maior efeito benéfico na recorrência desta patologia (Ahern *et al.*, 2011). Segundo Ahern *et al.* (2011), a sinvastatina tem a capacidade de reduzir 30% da recorrência do cancro da mama em 10 anos. No entanto, verificou-se que as estatinas hidrofílicas não demonstraram qualquer associação com a recorrência do cancro da mama (Ahern *et al.*, 2011; Boudreau *et al.*, 2014). Outros estudos como o de Kwan *et al.* (2008), Kumar *et al.* (2008) e Chae *et al.* (2011), que utilizaram maioritariamente estatinas lipofílicas, também obtiveram

resultados positivos, pois verificaram que estas tinham ação terapêutica no cancro da mama.

3.6.4. Influência na obesidade e nos níveis de estrogénio

A obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de cancro da mama e está associada a elevados níveis de colesterol LDL, essencial para a integridade membranar. As estatinas podem ser benéficas neste aspeto, uma vez que têm a capacidade de reduzir estes níveis, sendo indicadas quando está presente um IMC elevado (Nickels *et al.*, 2013). Por outro lado, os estrogénios também estão associados a um maior risco de cancro da mama. Estes aumentam a atividade de ciclinas e diminuem a produção de p21 e p27, contribuindo, deste modo, para a progressão do ciclo celular (Caldon *et al.*, 2006). A obesidade está associada a elevados níveis de estrogénio, pois o colesterol é um precursor de hormonas esteroides (Eliassen *et al.*, 2005). Assim sendo, reduzindo a obesidade, também é possível diminuir os níveis de estrogénio. As estatinas têm a capacidade de reduzir estes níveis através da sua ação com substâncias que estão envolvidas na produção dos mesmos: a aromatase, 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (17 β -HSD-1), e a estrona-sulfatase (Kumar e Esserman, 2005). Deste modo, a concentração de estrogénios poderá ser um biomarcador da atividade das estatinas no cancro da mama.

3.6.5. Influência em recorrências tumorais no osso

Surgiu a ideia de que as estatinas estavam associadas ao aparecimento de recorrências tumorais no osso (Ahern *et al.*, 2011). Apesar de se ter observado que a maioria das recorrências do cancro da mama aparecem no osso, Ahern *et al.* (2011) não verificou uma relação entre a sinvastatina e este acontecimento. Por outro lado, as estatinas parecem melhorar a densidade mineral do osso, uma vez comprometida devido à utilização de inibidores de aromatase (Santa-Maria e Stearns, 2013).

3.6.6. Influência em diferentes tipos de cancro da mama

3.6.6.1. Carcinoma inflamatório primário

Apesar de ser um tipo de cancro raro, que corresponde a 2-5% da incidência do cancro da mama, é necessário desenvolver estratégias para combater o carcinoma inflamatório da mama, pois este representa cerca de 8-10% da mortalidade relativa ao cancro da mama, é um subtipo de cancro agressivo, tem uma rápida progressão, um elevado risco de recorrência e uma taxa de sobrevivência reduzida (Brewer *et al.*, 2013). Brewer e seus colaboradores (2013) descobriram que o uso de estatinas hidrofílicas está associado a um efeito benéfico na sobrevida livre da progressão do carcinoma inflamatório da mama (Anexo V). Este fenómeno está, provavelmente, relacionado com as propriedades anti-inflamatórias das estatinas (Brewer *et al.*, 2013). Ao contrário do que se pensava, neste estudo verificou-se que as estatinas hidrofílicas tiveram um efeito protetor mais elevado do que as estatinas lipofílicas. No entanto, estes autores classificaram a atorvastatina como estatina hidrofílica. Assim, uma vez que diversos autores classificam as estatinas de diferentes formas, esta poderá ser a razão que explica o porquê destes resultados serem controversos a outras análises (Brewer *et al.*, 2013). Posto isto, esta evidência necessita de mais estudos para obter maior credibilidade.

3.6.6.2. Cancro da mama RE-

A maioria dos estudos observacionais, como o estudo de Eliassen *et al.* (2005), Cauley *et al.* (2006), Boudreau *et al.* (2007), Ahern *et al.* (2011) e Chae *et al.* (2011), que analisaram a influência das estatinas na incidência e na recorrência do cancro da mama, tendo em conta os recetores hormonais, não observaram qualquer associação entre o carácter destes recetores e a utilização de estatinas. Contudo, um estudo pré-clínico de Campbell *et al.* (2006) verificou que, utilizando um tratamento com estatinas, existiam respostas diferentes, consoante o tipo de cancro analisado. Kumar *et al.* (2008) demonstrou que o cancro da mama RE-, frequentemente associado a mutações do gene BRCA1, respondia melhor a este tipo de tratamento (Anexo V). No mesmo estudo, verificou-se que as estatinas lipofílicas, utilizadas por mais de um ano (antes do diagnóstico desta patologia), são responsáveis pela redução significativa de 37% dos casos de cancro da mama RE-, não sendo observada qualquer resposta ao tratamento com estatinas hidrofílicas (Kumar *et al.*, 2008). Por outro lado, a redução relativa do

3. Estatinas

cancro da mama RE- provocou um aumento da incidência de cancro da mama RE+ nos pacientes que utilizaram estatinas (Kumar *et al.*, 2008). Contudo, as estatinas podem também induzir uma conversão de fenótipos cancerígenos através das suas propriedades anti-inflamatórias ou através da interrupção de duas vias carcinogénicas (MAPK e NF- κ B), vias essas que reduzem a expressão do recetor de estrogénio (Kumar *et al.*, 2008). Apesar de existirem mais casos de cancro da mama RE+, a conversão de fenótipos exercida pelas estatinas tem especial interesse, pois o cancro da mama RE- é um subtipo mais agressivo e com pouca opção de tratamento, enquanto que no cancro da mama RE+ pode ser utilizado um tratamento efetivo e bem tolerado, recorrendo a agentes endócrinos, como os anti estrogénios e os inibidores da aromatase (Kumar *et al.*, 2008).

4. Conclusão

Apesar dos grandes avanços no tratamento do cancro da mama, atualmente, a sua incidência, mortalidade e recorrências continuam a ser alvos de preocupação. Como o cancro de mama é uma patologia heterogênea, sendo composto por vários subtipos de cancro distintos, a identificação e o desenvolvimento de uma terapia preventiva, eficaz e segura continuam a ser desafios no âmbito da terapêutica. São particularmente preocupantes os casos mais severos de cancro da mama, como o cancro inflamatório da mama, e os casos com pouca opção de tratamento, como o cancro com recetor hormonal negativo (ER-/PR-).

As estatinas têm numerosas ações celulares e apresentam múltiplos mecanismos que explicam a sua possível ação preventiva no cancro da mama. Uma vez que as estatinas reduzem a hipercolesterolemia, que está associada à obesidade (fator de risco no cancro da mama) e reduzem os níveis de estrogénio, estas podem ser úteis na prevenção desta patologia. Contudo, a sua ação antineoplásica, está, maioritariamente, relacionada com o ciclo celular, pois as estatinas parecem reduzir os processos de proliferação, sobrevivência e migração celulares através da indução da apoptose celular, inibição da angiogénese e redução de metástases. Estes mecanismos estão, sobretudo, associados à inibição da "via do mevalonato" e consequente inibição de compostos isoprenóides, necessários para as funções vitais celulares. Assim sendo, a via do mevalonato parece ser um alvo terapêutico das estatinas.

Foram desenvolvidos vários estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos com o objetivo de entender a influência das estatinas no cancro da mama, mas os resultados são controversos e não conclusivos. Alguns estudos observacionais demonstraram uma redução no risco da recorrência de cancro da mama com a utilização de estatinas, sugerindo que este grupo fármaco possa ter um papel importante numa prevenção desta patologia. No entanto, a maioria das meta-análises de estudos observacionais verificaram que não existe associação entre estatinas e a incidência de cancro da mama. Outros autores, apesar de estarem em minoria, afirmaram que estas aumentam a incidência de cancro da mama.

Alguns estudos verificaram que a ação benéfica das estatinas dependia do seu tempo de utilização, tendo sido verificada uma maior ação quando a sua utilização era prolongada. Contudo, estes são contrariados por outros autores, que afirmam que a utilização prolongada de estatinas nada influencia na sua ação perante o cancro da

mama. Por outro lado, também se verificou uma diferença de atuação consoante o perfil farmacocinético das estatinas, pois parece que os seus efeitos pleiotrópicos dependem da sua solubilidade em água. A evidência pré-clínica e observacional que afirma que as estatinas lipofílicas têm uma maior influência que as estatinas hidrofílicas é relativamente forte. Este facto pode ser compreendido dado que as estatinas lipofílicas têm uma maior capacidade de absorção sistémica e distribuição periférica, devido à sua capacidade de atravessar membranas celulares. Posto isto, alguns autores não encontraram associação entre as estatinas e o cancro da mama, possivelmente porque utilizavam, na maior parte dos casos, estatinas hidrofílicas, ou não realizavam uma divisão de classes das mesmas.

É importante referir que as estatinas também têm efeitos diferentes consoante o tipo de células cancerígenas nas quais vão atuar, ou seja, os seus efeitos pleiotrópicos parecem ser multifacetados, dependendo do fenótipo do cancro da mama em estudo. A inibição do crescimento celular foi muito marcada em cancros da mama RE-, também expostos a estatinas lipofílicas. Uma vez que a hormonoterapia não é utilizada no cancro da mama RE-, a utilização de estatinas parece ser uma estratégia promissora, uma vez que este tipo de cancro é agressivo e corresponde a 20-30% dos cancros da mama. A mesma ação benéfica das estatinas, embora com mecanismos diferentes, foi verificada no carcinoma inflamatório da mama, outro subtipo de cancro bastante agressivo. Em suma, verificou-se que as alterações tumorais da mama são influenciadas não só pela estrutura e farmacologia das estatinas como também pelos fenótipos tumorais apresentados.

Numa perspetiva geral, os resultados dos vários estudos analisados são inconclusivos, pois apresentam inúmeras limitações, das quais fazem parte: a discrepância na classificação de estatinas; a mistura de classes; as doses utilizadas; as dimensões da amostra; o tempo de duração do estudo; o tempo de utilização de estatinas; a adesão à terapêutica; o ajuste de fatores risco ou falta de acesso aos mesmos e, por último, a não consideração de vários subtipos de cancro. A duração dos estudos é muitas vezes considerada insuficiente uma vez que o cancro necessita de pelo menos dez anos de seguimento. Os estudos observacionais analisados, nomeadamente os de *coorte*, apresentaram erros sistemáticos, uma vez que não foi possível controlar diretamente a exposição ao fator em estudo, existindo, desta forma, variáveis desconhecidas. A existência de fatores, como IMC ou TRH, que nem sempre foram ajustados também faz parte das limitações deste tipo de estudos. Nos ensaios

4. Conclusão

retrospectivos existe a possibilidade de perda ou alteração da informação, uma vez que nestes estudos se recorre à memória dos indivíduos. Nas meta-análises acrescenta-se o facto dos estudos analisados apresentarem elevada heterogeneidade, dado que as amostras tinham diversas dimensões, os tempos de seguimento foram variados e os tumores tinham características distintas. Para além disso, algumas meta-análises não se focaram única e exclusivamente no cancro da mama. Também não se encontrou nenhuma meta-análise que analisasse a incidência do cancro da mama consoante o recetor hormonal.

Sabe-se que indivíduos de alto risco têm maior probabilidade de beneficiar de uma terapia preventiva direcionada. No entanto, a maioria dos estudos não foi elaborada para detetar efeitos em populações de alto risco, provavelmente, devido à existência de estudos que comprometem as estatinas, defendendo que estas são prejudiciais. Ademais, muitos estudos focaram-se na incidência desta patologia e, talvez por isso, não tenham obtido resultados positivos. É imperativo ter em conta que os fatores que previnem a incidência não são necessariamente semelhantes aos fatores que previnem a recorrência. Posto isto, justifica-se que estas limitações tornem os resultados críticos.

Apesar da maioria dos ensaios pré-clínicos terem verificado uma ação protetora das estatinas no cancro da mama, estes não podem ser extrapolados para situações clínicas, pois, para se ter o mesmo efeito a nível clínico, são necessárias doses mais elevadas. Deste modo, a evidencia pré-clínica existente não é suficiente para comprovar o benefício clínico.

Não existem ensaios clínicos aleatórios que tenham sido delineados para investigar esta questão, pois a análise dos ECA teve como objetivo primário avaliar a associação das estatinas com eventos cardiovasculares, tornando os resultados ambíguos relativamente ao cancro da mama. Estes estudos são necessários, pois são ensaios que tornam a avaliação da eficácia de qualquer tipo de medicamento mais fidedigna. São inclusivamente necessários estudos observacionais prospetivos de alta qualidade, mas estes requerem elevados investimentos, grandes amostras e um tempo de seguimento prolongado. É essencial que os estudos futuros sejam homogéneos (com protocolos standardizados), de carácter específico e mais direcionados para um subtipo de cancro e para uma população de alto risco. Além do mais, é imprescindível que estes estudos sejam capazes de diferenciar os vários tipos de estatinas, identificar os diversos fatores de risco presentes e utilizar biomarcadores que ajudem a avaliar a eficácia, segurança e impacto das mesmas.

Os diversos estudos analisados, apesar de terem permitido uma investigação sobre os vários subtipos de cancro da mama e os diferentes mecanismos pelos quais as estatinas atuam nos mesmos, tornou a revisão da literatura heterogénea. Deste modo, embora haja alguma evidência de que as estatinas são benéficas na incidência e/ou recorrência do cancro da mama, tendo um potencial terapêutico adjuvante, coadjuvante ou neoadjuvante, a sua eficácia e influência no cancro da mama ainda precisam de ser estudadas. É importante referir que, devido à toxicidade das estatinas, relacionada com a sua administração em doses elevadas, este grupo de fármacos poderá não ter respostas significativas na monoterapia do cancro da mama. Contudo, poderão ser benéficas em conjunto com outros fármacos quimioterapêuticos, uma vez que a ação sinérgica de ambos possibilita uma redução das doses efetivas e dos efeitos secundários de cada um, melhorando a qualidade de vida do paciente.

Por fim, uma vez que as estatinas são um grupo de fármacos seguro e geralmente bem tolerado, a avaliação da sua capacidade antineoplásica é crucial, pois, se este facto se comprovar cientificamente, estas terão um impacto brutal na saúde pública por beneficiarem a numerosa população que sofre desta patologia. Contudo, enquanto não se tirarem conclusões definitivas, é importante fazer uma monitorização dos perfis de segurança das estatinas, uma vez que a sua utilização tende a crescer devido ao aumento da esperança média de vida da população.

5. Bibliografia

- Aberg, M., Wickström, M., & Siegbahn, A. (2008). Simvastatin induces apoptosis in human breast cancer cells in a NFkappaB-dependent manner and abolishes the anti-apoptotic signaling of TF/FVIIa and TF/FVIIa/FXa. *Thrombosis Research*, *122*(2), 191–202. doi:10.1016/j.thromres.2007.09.017
- Ahern, T. P., Lash, T. L., Damkier, P., Christiansen, P. M., & Cronin-Fenton, D. P. (2014). Statins and breast cancer prognosis: evidence and opportunities. *The Lancet Oncology*, *15*(10), 461–468. doi:10.1016/S1470-2045(14)70119-6
- Ahern, T. P., Pedersen, L., Tarp, M., Cronin-Fenton, D. P., Garne, J. P., Silliman, R. a, ... Lash, T. L. (2011). Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a Danish nationwide prospective cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*, *103*(19), 1461–1468. doi:10.1093/jnci/djr291
- Ahmad, A., Wang, Z., Ali, R., Bitar, B., Logna, F. T., Maitah, M. Y., ... Sarkar, F. H. (2012). Cell Cycle Regulatory Proteins in Breast Cancer: Molecular Determinants of Drug Resistance and Targets for Anticancer Therapies. In R. Aft (Ed.), *Targeting New Pathways and Cell Death in Breast Cancer* (pp. 113–125). Detroit, USA: InTech.
- Ahmad, Z. (2014). Statin Intolerance. *The American Journal of Cardiology*, *113*(10), 1765–1771. doi:10.1016/j.amjcard.2014.02.033
- American Cancer Society. (2013). Lymphedema: What Every Woman With Breast Cancer Should Know. Consultado a 11 de Setembro, 2014. Disponível em <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002876-pdf.pdf>
- American Cancer Society. (2014). Breast Cancer Overview. Consultado a 11 de Setembro, 2014. Disponível em <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003037-pdf.pdf>
- American Institute for Cancer Research. (2014). Recommendations for Cancer Prevention. Consultado a 28 de Agosto, 2014. Disponível em

<http://www.aicr.org/reduce-your-cancer-risk/recommendations-for-cancer-prevention/index.html>

American Joint Committee on Cancer. (2009). Breast Cancer Staging. Consultado a 22 de Agosto, 2014. Disponível em <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastMedium.pdf>

American Joint Committee on Cancer. (2014). What is Cancer Staging? Consultado a 22 de Agosto, 2014. Disponível em <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>

BC Cancer Agency. (2014a). Breast. Consultado a 22 de Agosto, 2014. Disponível em <http://www.bccancer.bc.ca/PPI/TypesofCancer/Breast/default.htm>

BC Cancer Agency. (2014b). Drug Index (Professional). Consultado a 8 de Outubro, 2014. Disponível em <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm>

Beck, P., Wysowski, D. K., Downey, W., & Butler-Jones, D. (2003). Statin use and the risk of breast cancer. *Journal of Clinical Epidemiology*, *56*(3), 280–285. doi:10.1016/S0895-4356(02)00614-5

Bjarnadottir, O., Romero, Q., Bendahl, P.-O., Jirström, K., Rydén, L., Loman, N., ... Borgquist, S. (2013). Targeting HMG-CoA reductase with statins in a window-of-opportunity breast cancer trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, *138*(2), 499–508. doi:10.1007/s10549-013-2473-6

Bonovas, S., Filioussi, K., Tsavaris, N., & Sitaras, N. M. (2005). Use of Statins and Breast Cancer: A Meta-Analysis of Seven Randomized Clinical Trials and Nine Observational Studies. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(34), 8606–8612. doi:10.1200/JCO.2005.02.7045

Boudreau, D. M., Gardner, J. S., Malone, K. E., Heckbert, S. R., Blough, D. K., & Daling, J. R. (2004). The association between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitor use and breast carcinoma risk among postmenopausal

5. Bibliografia

- women: A Case-Control Study. *Cancer*, 100(11), 2308–2316. doi:10.1002/cncr.20271
- Boudreau, D. M., Yu, O., Chubak, J., Wirtz, H. S., Bowles, E. J. A., Fujii, M., & Buist, D. S. M. (2014). Comparative safety of cardiovascular medication use and breast cancer outcomes among women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 144(2), 405–416. doi:10.1007/s10549-014-2870-5
- Boudreau, D. M., Yu, O., Miglioretti, D. L., Buist, D. S. M., Heckbert, S. R., & Daling, J. R. (2007). Statin use and breast cancer risk in a large population-based setting. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 16(3), 416–421. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0737
- Bozovic-Spasojevic, I., Azambuja, E., McCaskill-Stevens, W., Dinh, P., & Cardoso, F. (2012). Chemoprevention for breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 38(5), 329–339. doi:10.1016/j.ctrv.2011.07.005
- Brewer, T. M., Masuda, H., Liu, D. D., Shen, Y., Liu, P., Iwamoto, T., ... Ueno, N. T. (2013). Statin use in primary inflammatory breast cancer: a cohort study. *British Journal of Cancer*, 109(2), 318–324. doi:10.1038/bjc.2013.342
- Browning, D. R. L., & Martin, R. M. (2007). Statins and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis. *International Journal of Cancer*, 120(4), 833–843. doi:10.1002/ijc.22366
- Caldon, C. E., Daly, R. J., Sutherland, R. L., & Musgrove, E. A. (2006). Cell Cycle Control in Breast Cancer Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 97(2), 261–274. doi:10.1002/jcb.20690
- Campbell, M. J., Esserman, L. J., Zhou, Y., Shoemaker, M., Lobo, M., Borman, E., ... Benz, C. C. (2006). Breast Cancer Growth Prevention by Statins. *Cancer Research*, 66(17), 8707–8714. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-4061
- Cauley, J. A., Zmuda, J. M., Lui, L., Stone, K. L., Cummings, S. R., & Bauer, D. C. (2003). Lipid-Lowering Drug Use and Breast Cancer in Older Women: A Prospective Study. *Journal of Women's Health*, 12(8), 749–756.

- Chae, Y. K., Valsecchi, M. E., Kim, J., Bianchi, A. L., Khemasuwan, D., Desai, A., & Tester, W. (2011). Reduced risk of breast cancer recurrence in patients using ACE inhibitors, ARBs, and/or statins. *Cancer Investigation*, 29(9), 585–593. doi:10.3109/07357907.2011.616252
- Coogan, P. F., Rosenberg, L., Palmer, J. R., Strom, B. L., Zauber, A. G., & Shapiro, S. (2002). Statin Use and the Risk of Breast and Prostate Cancer. *Epidemiology*, 13(3), 262–267. doi:10.1097/00001648-200205000-00005
- Corcos, L., & Le Jossic-Corcos, C. (2013). Statins: perspectives in cancer therapeutics. *Digestive and Liver Disease*, 45(10), 795–802. doi:10.1016/j.dld.2013.02.002
- Cuzick, J., DeCensi, A., Arun, B., Brown, P. H., Castiglione, M., Dunn, B., ... Zwierzina, H. (2011). Preventive therapy for breast cancer: a consensus statement. *The Lancet Oncology*, 12(5), 496–503. doi:10.1016/S1470-2045(11)70030-4
- Dale, K. M., Coleman, C. I., Henyan, N. N., Kluger, J., & White, C. M. (2006). Statins and Cancer Risk: A Meta-Analysis. *American Medical Association*, 295(1), 74–80. Disponível em <http://jama.jamanetwork.com/>
- Desai, P., Chlebowski, R., Cauley, J. A., Manson, J. E., Wu, C., Martin, L. W., ... Simon, M. S. (2013). Prospective Analysis of Association Between Statin Use and Breast Cancer Risk in the Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 22(10), 1868–1876. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0562
- Direção Geral de Saúde. (s.d.). Recomendações Nacionais para Diagnóstico e Tratamento do Cancro da Mama. Consultado a 26 de Agosto, 2014. Disponível em <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/recomendacoes-nacionais-para-diagnostico-e-tratamento-do-cancro-da-mama-pdf.aspx>
- Direção Geral de Saúde. (2013). Portugal: Doenças Oncológicas em Números - 2013. Consultado a 19 de Setembro, 2014. Disponível em [http://www.laco.pt/images/Portugal_Doenas Oncologicas em nmeros_DGS_17Outubro2013.pdf](http://www.laco.pt/images/Portugal_Doenas_Oncologicas_em_nmeros_DGS_17Outubro2013.pdf)

5. Bibliografia

- Eliassen, A. H., Colditz, G. A., Rosner, B., Willett, W. C., & Hankinson, S. E. (2005). Serum Lipids, Lipid-Lowering Drugs, and the Risk of Breast Cancer. *Archives of Internal Medicine*, *165*, 2264–2271. Disponível em <http://archinte.jamanetwork.com/>
- Ellis, H., & Mahadevan, V. (2013). Anatomy and physiology of the breast. *Surgery*, *31*(1), 11–14.
- Fernández, P. L., Jares, P., Rey, M. J., Campo, E., & Cardesa, A. (1998). Cell cycle regulators and their abnormalities in breast cancer. *Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology*, *51*(6), 305–309. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=395656&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Fong, C. W. (2014). Statins in therapy: Understanding their hydrophilicity, lipophilicity, binding to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, ability to cross the blood brain barrier and metabolic stability based on electrostatic molecular orbital studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *85C*, 661–674. doi:10.1016/j.ejmech.2014.08.037
- Ghosh-Choudhury, N., Mandal, C. C., Ghosh-Choudhury, N., & Ghosh Choudhury, G. (2010). Simvastatin induces derepression of PTEN expression via NFkappaB to inhibit breast cancer cell growth. *Cellular Signalling*, *22*(5), 749–758. doi:10.1016/j.cellsig.2009.12.010
- Hamelinck, V. C., Bastiaannet, E., Pieterse, A. H., Jannink, I., van de Velde, C. J. H., Liefers, G.-J., & Stiggelbout, A. M. (2014). Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, *40*(8), 1005–1018. doi:10.1016/j.ctrv.2014.06.007
- Harris, J. R., Lippman, M. E., Osborne, C. K., & Morrow, M. (2010). *Diseases of the Breast*. (Autor, Ed.) (4ª Edição.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- INFARMED. (2012). Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. In INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP /

Ministério de Saúde (Ed.), *Prontuário Terapêutico 11* (11^a edição., pp. 499–511).
Tipografia Rainho & Neves, Lda.

International Agency for Research on Cancer. (2002). Breast Cancer and Screening. In
H. Vainio & F. Bianchini (Eds.), *Breast Cancer Screening* (pp. 16–18). Lyon,
France: IARC Press. Disponível em [http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-
online/prev/handbook7/Handbook7_Breast.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook7/Handbook7_Breast.pdf)

International Agency for Research on Cancer. (2010). Launch of GLOBOCAN 2008.
Consultado a 23 de Setembro, 2014. Disponível em [http://www.iarc.fr/en/media-
centre/iarcnews/2010/GLOBOCAN2008.pdf](http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/GLOBOCAN2008.pdf)

International Agency for Research on Cancer. (2012). GLOBOCAN: Cancer Incidence,
Mortality and Prevalence Worldwide - Portugal. Consultado a 23 de Setembro,
2014. Disponível em [http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=158620&Text-
p=Portugal&selection_cancer=3152&Text-
c=Breast&pYear=23&type=0&window=1&submit= Execute](http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=158620&Text-p=Portugal&selection_cancer=3152&Text-c=Breast&pYear=23&type=0&window=1&submit=Execute)

International Agency for Research on Cancer. (2013). *Latest world cancer statistics -
Global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in
breast cancers must be addressed. WHO* (pp. 1–3). Lyon, France. Disponível em
http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf

Issat, T., Nowis, D., Bil, J., Winiarska, M., Jakobisiak, M., & Golab, J. (2011).
Antitumor effects of the combination of cholesterol reducing drugs. *Oncology
Reports*, 26(1), 169–176. doi:10.3892/or.2011.1261

Jacobs, L., & Finlayson, C. A. (2011). *Early Diagnosis and Treatment of Cancer:
Breast*. (Autor, Ed.) (2^a Edição.). Philadelphia: Saunders Elsevier Inc.

Kanugula, A. K., Dhople, V. M., Volker, U., Ummanni, R., & Kotamraju, S. (2014).
Fluvastatin Mediated Breast Cancer Cell Death: A Proteomic Approach to Identify
Differentially Regulated Proteins in MDA-MB-231 Cells. *PloS ONE*, 9(9),
e108890. doi:10.1371/journal.pone.0108890

5. Bibliografia

- Karakas, C. (2011). Paget's disease of the breast. *Journal of Carcinogenesis*, *10*, 31. doi:10.4103/1477-3163.90676
- Kaye, J. A., Meier, C. R., Walker, A. M., & Jick, H. (2002). Statin use, hyperlipidaemia, and risk of breast cancer. *British Journal of Cancer*, *86*, 1436–1439. doi:10.1038/sj/bjc/6600267
- Kinlay, S. (2007). Low-Density Lipoprotein-Dependent and -Independent Effects of Cholesterol-Lowering Therapies on C-reactive Protein: A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *49*(20), 2003–2009. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.083
- Kotamraju, S., Williams, C. L., & Kalyanaraman, B. (2007). Statin-Induced Breast Cancer Cell Death: Role of Inducible Nitric Oxide and Arginase-Dependent Pathways. *Cancer Research*, *67*(15), 7386–7394. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-0993
- Kumar, A. S., Benz, C. C., Shim, V., Minami, C. A., Moore, D. H., & Esserman, L. J. (2008). Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer Is Less Likely to Arise among Lipophilic Statin Users. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, *17*(5), 1028–1033. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-0726
- Kumar, A. S., & Esserman, L. J. (2005). Statins: health-promoting agents show promise for breast cancer prevention. *Clinical Breast Cancer*, *6*(5), 455–459. doi:10.3816/CBC.2005.n.051
- Kuoppala, J., Lamminpää, A., & Pukkala, E. (2008). Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, *44*(15), 2122–2132. doi:10.1016/j.ejca.2008.06.025
- Laufs, U., & Adam, O. (2012). Acute Effects of Statins. *Journal of the American College of Cardiology*, *59*(1), 71–73. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.063
- Liga Portuguesa Contra o Cancro. (2009). Cancro da Mama. Consultado a 28 de Agosto, 2014. Disponível em <http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=14>

- Lim, S., Oh, P. C., Sakuma, I., & Koh, K. K. (2014). How to balance cardiorenometabolic benefits and risks of statins. *Atherosclerosis*, 235(2), 644–648. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.001
- Litzenburger, B. C., & Brown, P. H. (2014). Advances in Preventive Therapy for Estrogen-Receptor-Negative Breast Cancer. *Current Breast Cancer Reports*, 6, 96–109. doi:10.1007/s12609-014-0144-1
- Lorgeril, M. de, & Salen, P. (2014). Do statins increase and Mediterranean diet decrease the risk of breast cancer? *BMC Medicine*, 12(94). doi:10.1186/1741-7015-12-94
- Mahr, D. M., Bhargava, R., & Insana, M. F. (2012). Three-dimensional in silico breast phantoms for multimodal image simulations. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 31(3), 689–697. doi:10.1109/TMI.2011.2175401
- Malfitano, A. M., Marasco, G., Proto, M. C., Laezza, C., Gazzero, P., & Bifulco, M. (2014). Statins in neurological disorders: An overview and update. *Pharmacological Research*, 88, 74–83. doi:10.1016/j.phrs.2014.06.007
- Mannello, F., & Tonti, G. A. (2009). Statins and Breast Cancer: May Matrix Metalloproteinase be the Missing Link. *Cancer Investigation*, 27(4), 466–470. doi:10.1080/07357900802491444
- Manual Merck. (2009). Cancro da mama. Consultado a 22 de Agosto, 2014. Disponível em <http://www.manualmerck.net/?id=264&cn=1691>
- McDougall, J. A., Malone, K. E., Daling, J. R., Cushing-Haugen, K. L., Porter, P. L., & Li, C. I. (2013). Long-term statin use and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55 to 74 years of age. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 22(9), 1529–1537. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0414
- Mihos, C. G., Pineda, A. M., & Santana, O. (2014). Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacological Research*, 88, 12–19. doi:10.1016/j.phrs.2014.02.009

5. Bibliografia

- Murawa, P., Murawa, D., Adamczyk, B., & Połom, K. (2014). Breast cancer: Actual methods of treatment and future trends. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 19(3), 165–172. doi:10.1016/j.rpor.2013.12.003
- National Cancer Institute. (2012). Breast Cancer Risk in American Women. Consultado a 28 de Agosto, 2014. Disponível em <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/probability-breast-cancer>
- National Comprehensive Cancer Network. (2014a). Breast Cancer Risk Reduction. Consultado a 25 de Agosto, 2014. Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf
- National Comprehensive Cancer Network. (2014b). Breast Cancer Screening and Diagnosis. Consultado a 25 de Agosto, 2014. Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
- National Comprehensive Cancer Network. (2014c). Stage 0 Breast Cancer. Consultado a 22 de Agosto, 2014. Disponível em http://www.nccn.org/patients/guidelines/stage_0_breast/index.html
- National Comprehensive Cancer Network. (2014d). Stage III Breast Cancer. Consultado a 22 de Agosto, 2014. Disponível em http://www.nccn.org/patients/guidelines/stage_iii_breast/index.html#11/z
- National Comprehensive Cancer Network. (2014e). Stage IV Breast Cancer. Consultado a 22 de Agosto, 2014. Disponível em http://www.nccn.org/patients/guidelines/stage_iv_breast/index.html#10/z
- National Comprehensive Cancer Network. (2014f). Stages I and II Breast Cancer. Consultado a 22 de Agosto, 2014. Disponível em http://www.nccn.org/patients/guidelines/stage_i_ii_breast/index.html#2
- Nicandro, C.-R., Efrén, M.-M., Yaneli, A.-A. M., Enrique, M.-D.-C.-M., Gabriel, A.-M. H., Nancy, P.-C., ... Erandi, B.-M. R. (2013). Evaluation of the Diagnostic Power of Thermography in Breast Cancer Using Bayesian Network Classifiers.

Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2013, 1–10.
doi:10.1155/2013/264246

Nickels, S., Vrieling, A., Seibold, P., Heinz, J., Obi, N., Flesch-Janys, D., & Chang-Claude, J. (2013). Mortality and recurrence risk in relation to the use of lipid-lowering drugs in a prospective breast cancer patient cohort. *PLoS ONE*, 8(9), e75088. doi:10.1371/journal.pone.0075088

Nielsen, S. F., Nordestgaard, B. G., & Bojesen, S. E. (2012). Statin Use and Reduced Cancer-Related Mortality. *The New England Journal of Medicine*, 367(19), 1792–1802. doi:10.1056/NEJMoa1201735

Norata, G. D., Tibolla, G., & Catapano, A. L. (2014). Statins and skeletal muscles toxicity: From clinical trials to everyday practice. *Pharmacological Research*, 88, 107–113. doi:10.1016/j.phrs.2014.04.012

Osmak, M. (2012). Statins and cancer: Current and future prospects. *Cancer Letters*, 324(1), 1–12. doi:10.1016/j.canlet.2012.04.011

Park, Y. H., Jung, H. H., Ahn, J. S., & Im, Y.-H. (2013). Statin induces inhibition of triple negative breast cancer (TNBC) cells via PI3K pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 439(2), 275–279. doi:10.1016/j.bbrc.2013.08.043

Pisanti, S., Picardi, P., Ciaglia, E., D'Alessandro, A., & Bifulco, M. (2014). Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, 88, 84–98. doi:10.1016/j.phrs.2014.06.013

Pocobelli, G., Newcomb, P. A., Trentham-Dietz, A., Titus-Ernstoff, L., Hampton, J. M., & Egan, K. M. (2008). Statin Use and Risk of Breast Cancer. *Cancer*, 112(1), 27–33. doi:10.1002/cncr.23129

Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., ... Braunwald, E. (1996). The effect of pravastatin on coronary events after

5. Bibliografía

- myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *The New England Journal of Medicine*, 335(14), 1001–1009.
- Sánchez, C. A., Rodríguez, E., Varela, E., Zapata, E., Páez, A., Massó, F. A., ... Lóopez-Marure, R. (2008). Statin-Induced Inhibition of MCF-7 Breast Cancer Cell Proliferation is Related to Cell Cycle Arrest and Apoptotic and Necrotic Cell Death Mediated by an Enhanced Oxidative Stress. *Cancer Investigation*, 26(7), 698–707. doi:10.1080/07357900701874658
- Santa-Maria, C. A., & Stearns, V. (2013). Statins and Breast Cancer: Future Directions in Chemoprevention. *Current Breast Cancer Reports*, 5(3), 161–169. doi:10.1007/s12609-013-0119-7
- Sassano, A., & Plataniias, L. C. (2008). Statins in tumor suppression. *Cancer Letters*, 260(1-2), 11–19. doi:10.1016/j.canlet.2007.11.036
- Seker, M. M., Yucel, B., Seker, A., Ay Eren, A., Bahar, S., Celasun, G., ... Bahceci, A. (2014). Treatment and prognosis of breast cancer in elderly: Different from young patients? *European Geriatric Medicine*, 5(4), 261–264. doi:10.1016/j.eurger.2014.02.004
- Shapiro, P. S., Vaisberg, E., Hunt, A. J., Tolwinski, N. S., Whalen, A. M., McIntosh, J. R., & Ahn, N. G. (1998). Activation of the MKK/ERK Pathway during Somatic Cell Mitosis: Direct Interactions of Active ERK with Kinetochores and Regulation of the Mitotic 3F3/2 Phosphoantigen. *The Journal of Cell Biology*, 142(6), 1533–1545. doi:0021-9525/98/09/1533/13
- Sirtori, C. R. (2014). The pharmacology of statins. *Pharmacological Research*, 88, 3–11. doi:10.1016/j.phrs.2014.03.002
- Solomon, K. R., & Freeman, M. R. (2008). Do the cholesterol-lowering properties of statins affect cancer risk? *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 19(4), 113–121. doi:10.1016/j.tem.2007.12.004

- Thompson, P. D., & Parker, B. (2013). Statins, Exercise, and Exercise Training. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(8), 715–716. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.030
- Torosian, M. H. (2002). *Breast Cancer: a Guide to detection and Multidisciplinary Therapy*. (Autor, Ed.). Philadelphia: Humana Press Inc.
- Undela, K., Srikanth, V., & Bansal, D. (2012). Statin use and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 135(1), 261–290. doi:10.1007/s10549-012-2154-x
- Vinayak, S., & Kurian, A. W. (2009). Statins May Reduce Breast Cancer Risk, Particularly Hormone Receptor–Negative Disease. *Current Breast Cancer Reports*, 1(3), 148–156. doi:10.1007/s12609-009-0021-5
- Vinogradova, Y., Coupland, C., & Hippisley-Cox, J. (2011). Exposure to statins and risk of common cancers: a series of nested case-control studies. *BMC Cancer*, 11(409), 1–12. doi:10.1186/1471-2407-11-409
- Wilkinson, M. J., Laffin, L. J., & Davidson, M. H. (2014). Overcoming toxicity and side-effects of lipid-lowering therapies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28(3), 439–452. doi:10.1016/j.beem.2014.01.006
- World Health Organization. (2014). Breast cancer: prevention and control. Consultado a 8 de Setembro, 2014. Disponível em <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index2.html>
- Zhang, Y., Bradley, A. D., Wang, D., & Reinhardt, R. A. (2014). Statins, bone metabolism and treatment of bone catabolic diseases. *Pharmacological Research*, 88C, 53–61. doi:10.1016/j.phrs.2013.12.009

ANEXOS

Anexo I - Terapêuticas utilizadas segundo o estágio do cancro da mama (Torosian, 2002; LPCC, 2009).

Estádio 0	
Carcinoma lobular <i>in-situ</i>	Carcinoma ductal <i>in-situ</i>
Cirurgia	Cirurgia conservadora seguida de radioterapia ou mastectomia total sem remoção dos gânglios linfáticos.
Nota: As mulheres com CLIS ou CDIS que tenham recetores hormonais positivos podem também fazer hormonoterapia para diminuir a probabilidade de desenvolver cancro da mama invasivo.	
Estádios I, II e IIIa	
Estádios I ou II	Estádios II ou IIIa
Cirurgia conservadora seguida de radioterapia ou mastectomia com remoção dos gânglios linfáticos. Hormonoterapia adjuvante se recetores hormonais forem positivos	Quimioterapia neoadjuvante e cirurgia conservadora. Se necessário terapêutica adjuvante: quimioterapia, radioterapia ou hormonoterapia.
Estádios IIIb e IIIc	
Quimioterapia neoadjuvante. Mastectomia ou cirurgia conservadora (gânglios linfáticos axilares são removidos) ou radioterapia.	
Estádio IV	
Hormonoterapia, quimioterapia ou ambas. Por vezes também é utilizada a imunoterapia e a radioterapia.	

Anexo II - Fármacos utilizados no tratamento do Cancro da mama (INFARMED, 2012; BC Cancer Agency, 2014b).

Tipo de tratamento	Fármaco	Indicação	Mecanismo de ação
Terapêutica hormonal	Anastrozol	CM avançado em mulheres na pós-menopausa.	Inibidor reversível da aromatase. ↓ Estrogénios
	Letrozol	Terapêutica adjuvante em mulheres em pós menopausa.	Inibidor reversível da aromatase. ↓ Estrogénios.
	Exemestano	CM avançado em mulheres na pós-menopausa.	Inibidor irreversível da aromatase.
	Megestrol	Tratamento paliativo do CM hormono-dependente e metastático.	↓ Estrogénios
	Tamoxifeno	Neoplasia da mama.	Anti-estrogénio - bloqueador de recetores hormonais.
	Goserelina	Neoplasia da mama hormono-dependente.	↓ LH; ↓ Estradiol

CM = Cancro da Mama; ↓ = Redução.

Anexo II (cont.) - Fármacos utilizados no tratamento do Cancro da mama (INFARMED, 2012; BC Cancer Agency, 2014b).

Tipo de tratamento	Fármaco	Indicação	Mecanismo de ação
Terapêutica alvo/dirigida	Lapatinib	Cancro avançado que sobre-exprime o HER2 e EGFR	Inibidor da tirosinacinaase.
	Trastuzumab	Tumor que sobre-exprime o HER2	Anticorpo monoclonal. ↓ VEGF
Quimioterapia	Everolimus	CM avançado positivo para recetores hormonais.	Agente imunossupressor. ↓ mTOR; ↓ VEGF
	Metotrexato	Neoplasia da mama	Antimetabolito. ↓ dihidrofolato-redutase
	5-Fluorouracilo	Tratamento adjuvante do cancro da mama	Antimetabolito. ↓ Síntese de ADN
	Capecitabina	CM localmente avançado ou metastático	Antimetabolito. ↓ Síntese de ADN e ARN; ↓ Síntese proteica
	Carboplatina	Neoplasia da mama	Agente alquilante análogo da cisplatina. ↓ síntese de ADN
	Cisplatina	Neoplasia da mama	Composto de platina. ↓ ADN
	Ciclofosfamida	Tumores sólidos malignos com e sem metástases.	Agente alquilante. Alterações no ADN e ARN
	Doxorrubicina	Tumor que sobre-exprime o HER2.	Antraciclina. ↓ Síntese de ADN e ARN
	Epirubicina	Neoplasia da mama.	Antraciclina. ↓ Síntese de ADN e ARN
	Eribulina	CM localmente avançado ou metastático.	Agente antimicrotúbulo. Apoptose celular.
	Gemcitabina	Neoplasia da mama	Antimetabolito ↓ Síntese de ADN Apoptose celular
	Docetaxel	CM em fase inicial	Inibidor mitótico. ↓ proliferação através da destruição de células tumorais
	Paclitaxel	CM em fase inicial após remoção cirúrgica do tumor	Agente antimicrotúbulo. ↓ Divisão celular - morte celular.
	Vinorelbina	Carcinoma da mama.	Inibidor mitótico. ↓ Crescimento celular - ligação à tubulina dos microtúbulos mitóticos.

CM = Cancro da Mama; ↓ = Redução.

Anexo III - Estudos que defendem que as estatinas aumentam o risco/incidência do cancro da mama.

Referência	Tipo de estudo	Duração	Amostra	Principais conclusões	Outras importâncias	Limitações
Estatinas aumentam o risco/incidência do cancro da mama						
Sacks <i>et al.</i> 1996	Ensaio clínico aleatório (ECA) Duplamente cego	5 anos	3,583 homens 576 mulheres	↑ do risco de desenvolver CM com a utilização de pravastatina Grupo pravastatina: 12 casos de CM Grupo placebo: 1 caso de CM	40 mg pravastatina vs. placebo	86% - homens Objetivo 1º - analisar eventos cardiovasculares Objetivo 2º: Avaliar a incidência de CM
Coogan <i>et al.</i> 2002	Caso-controlo	n.e.	Casos: 1,132 mulheres com CM primário Controlos: 1,331 mulheres 50-79 anos	↑ 50% da razão de probabilidades do CM em mulheres que utilizaram estatinas por >1 ano (antes da hospitalização) ↑ verificado em casos de carcinoma <i>in situ</i>	90% utilizou estatinas ≥ 6 meses	Deteção da patologia
Dale <i>et al.</i> 2006	Meta-análise com 26 ECA	1,9-10,4 anos	86,936 participantes	Incidência ↑ 33% com o uso de estatinas	Estatinas vs. placebo	Heterogeneidade (tipo, dose de estatina, duração do tratamento) 5/26 ECA relatam CM
McDougall <i>et al.</i> 2013	Caso-controlo	n.e.	916 casos carcinoma ductal invasivo 1068 casos de carcinoma lobular invasivo 902 controlos 55-74 anos	↑ 74% do risco de carcinoma ductal invasivo ↑ 68% do risco de carcinoma lobular invasivo	Uso prolongado de estatinas- ≥10 anos Maior efeito: estatinas lipofílicas	Sem confirmação da adesão à terapêutica

CM = Cancro da Mama; ↑= Aumento; n.e. - não especificado.

Anexo IV - Estudos que defendem que não há associação entre as estatinas e o cancro da mama ou que existe efeito duplo.

Referência	Tipo de estudo	Duração	Amostra	Principais conclusões	Outras importâncias	Limitações
Não há associação significativa entre estatinas e o cancro da mama + Efeito duplo						
Kaye <i>et al.</i> 2002	Caso-controlo	n.e.	Casos: 224 mulheres com CM Controlos: 1009 50-79 anos	Utilização prolongada de estatinas não foi associada a um ↑ do risco de CM	Tempo médio de exposição às estatinas: 1,8 anos ↑BMI e ↑TRH nos casos	Pequena amostra exposta às estatinas
Beck <i>et al.</i> 2003	Estudo <i>coorte</i> retrospectivo	4,2 anos	13,592 utilizadores de estatinas 53,880 não utilizadores 50-79 anos	Estatinas: ↑ o risco de CM - utilização durante ≤ 6 meses ↓ o risco (74%) - utilização > de 4 anos	Aumento do risco limitado nas mulheres em pós-menopausa ↑ 15% do CM em mulheres com >55 anos	Amostra pequena Excesso de TRH no grupo que utilizava estatinas
Eliassen <i>et al.</i> 2005	Estudo <i>coorte</i> prospetivo	6-12 anos	79,994 mulheres saudáveis seguidas prospetivamente 75,828 utilizadoras de estatinas - informação recolhida retrospectivamente	Estatinas, mesmo com uso prolongado (8 anos), não alteram o risco de CM	3177 casos documentados de CM invasivo Colesterol não está associado ao CM	Estatinas não foram diferenciadas
Bonovas <i>et al.</i> 2005	Meta-análise de 16 estudos: 7 ECA + 9 estudos observacionais(4 <i>coorte</i> + 5 casos-controlo)	ECA: 5 anos Estudos observacionais: n.e.	ECA: 17,049 mulheres Estudos observacionais: 266,321 mulheres 7858 casos de CM	Estatinas não estão associadas a um efeito protetor no CM	4/7 EAC verificaram que a pravastatina não tem atividade anticancerígena <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	Heterogeneidade e duração dos estudos EAC avaliam a incidência do cancro como objetivo secundário Fatores de risco não foram ajustados

CM = Cancro da Mama; ↑= Aumento; ↓= Diminuição; n.e. = não especificado.

Anexo IV (cont) - Estudos que defendem que não há associação entre as estatinas e o cancro da mama ou que existe efeito duplo.

Referência	Tipo de estudo	Duração	Amostra	Principais conclusões	Outras importâncias	Limitações
Não há associação entre estatinas e o cancro da mama + Efeito duplo						
Browning <i>et al.</i> 2006	Meta-análise com 38 estudos: 26 ECA + 17 estudo observacionais	ECA: 3,6 anos Estudos observacionais: 6,2 anos	930,427 participantes	Não há associação significativa entre as estatinas e o risco de CM		Heterogeneidade e duração dos estudos 7/28 estudos sobre CM
Boudreau <i>et al.</i> 2007	Estudo <i>coorte</i> retrospectivo	6,4 anos	92,788 participantes 2,707 casos de CM 45-89 anos	Estatinas não foram associadas ao CM, mesmo utilizadas por ≥ 1 ano \uparrow sugestivo de CM se exposição ≥ 5 anos \uparrow sugestivo de CM ER- com utilização prolongada de estatinas	Tempo de exposição: 3,1 anos 7,4 dos participantes utilizaram estatinas	Pequeno nº de utilizadores de estatinas Tempo de exposição às estatinas 54% dos utilizadores de estatinas também utilizaram TRH Sem confirmação da adesão à terapêutica
Pocobelli <i>et al.</i> 2008	Caso controlo multicêntrico	n.e.	Casos: 4,179 mulheres com CM invasivo primário Controlos: 4,983 50 anos ou mais	Estatinas não foram associadas ao risco de CM	Fluvastatina foi associada a \downarrow do risco de CM.	Exclusão de amostra Prevalência do uso de estatinas não foi a mesmo

CM = Cancro da Mama; \uparrow = Aumento; \downarrow = Diminuição; n.e. = não especificado.

Anexo IV (cont) - Estudos que defendem que não há associação entre as estatinas e o cancro da mama ou que existe efeito duplo.

Referência	Tipo de estudo	Duração	Amostra	Principais conclusões	Outras importâncias	Limitações
Kuoppala et al. 2008	Meta-análise - 17 ECA e 25 estudos observacionais: 10 <i>coorte</i> + 15 casos-controllo	4 anos	Estudos: 250,000-483,733 participantes Casos-controllo: 2,000-22,512 participantes	Não há associação significativa entre as estatinas e a incidência do cancro da mama Evidência moderada para a pravastatina no ↑ do risco de CM	Estudos observacionais - analisam a associação de estatinas com o cancro	Heterogeneidade e estudos com curta duração ECA - análises estatinas e efeito cardiovascular. Alguns fatores de risco não foram ajustados Sem confirmação da adesão à terapêutica
Vinogradova et al. 2011	Caso-controllo	n.e.	88125 casos 362254 controlos Média 69 anos	Não há associação entre o CM e o uso prolongado de estatinas	30,6 % utilizou estatinas	Heterogeneidade (tipo de estatina e duração do tratamento)
Undela et al. 2012	Meta-análise de 24 estudos observacionais: 13 <i>coorte</i> + 11 casos-controllo	2-15 anos	> 2,4 milhões de participantes 76759 casos de CM	Não há associação entre o risco de CM e o uso de estatinas 47% de ↓ da recorrência de CM		
Nickels et al. 2013	Estudo <i>coorte</i> prospetivo	5,3 anos para analisar a mortalidade 5,4 anos para analisar as recorrências	3189 pacientes nos estádios I-IV: avaliar a mortalidade 3024 pacientes nos estádios I-III :avaliar as recorrências	Não há associação significativa com a mortalidade no CM Não há ↓ significativa da recorrência de CM	Maioria da população encontra-se na pós-menopausa e com excesso de peso Utilização de sinvastatina - 87%	Percentagem de utilizadores de estatinas (10%) Sem informação sobre o tipo de estatina e dose utilizada
Desai et al. 2013	Estudo observacional prospetivo	10,8 anos	154,587 mulheres em pós-menopausa 7430 casos de CM 50-79 anos	Não há associação entre a utilização de estatinas e o risco de cancro da mama	7,5% dos participantes utilizaram estatinas	Prevalência na utilização inicial de estatinas Sem confirmação da adesão à terapêutica

CM = Cancro da Mama; ↑ = Aumento; ↓ = Diminuição; n.e. = não especificado

Anexo V - Estudos que defendem que as estatinas diminuem o risco/incidência do cancro da mama.

Referência	Tipo de estudo	Duração	Amostra	Principais conclusões	Outras importâncias	Limitações
Estatinas diminuem o risco/incidência do cancro da mama						
Cauley <i>et al.</i> 2003	Estudo <i>coorte</i> prospetivo multicêntrico	6, 8 anos	7528 mulheres Caucasianas 77 anos	Estatinas ↓ o risco de desenvolver CM em 60-70%	7,7% dos participantes utilizaram estatinas 244 casos de CM documentados	Não se avaliou o tempo de utilização de estatinas Poucos casos de CM documentados
Boudreau <i>et al.</i> 2004	Caso-controlo	n.e.	Casos: 975 mulheres com carcinoma invasivo primário Controlos: 1007	Não há associação entre as estatinas e ↑ carcinoma da mama. Estatinas ↓ 30% do risco de carcinoma da mama quando utilizadas por > 5 anos	13% utilizou estatinas por ≥ 10 anos 48% utilizaram sinvastatina e lovastatina	Sem confirmação da adesão à terapêutica
Cauley <i>et al.</i> 2006	Estudo <i>coorte</i> prospetivo	6, 7 anos	156,351 mulheres saudáveis em pós-menopausa	estatinas lipofílicas: maior efeito benéfico para risco de CM invasivo ↓ 18% de incidência 4383 casos de CM documentados	Efeito observado - sinvastatina, lovastatina e fluvastatina. Não observado - atorvastatina e pravastatina 82% utilizou sinvastatina ou lovastatina	2/3 usaram durante < 3 anos Sem informação da dose Prevalência do uso de estatinas: 7,5% dos participantes utilizaram estatinas
Campbell <i>et al.</i> 2006	Ensaio pré-clínico <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	n.e.	Células: MCF-7: RH+/ HER2- SKBr3: RH-/ HER2+ MDA-231: RH+/ HER2- Ratos	Estatinas lipofílicas (fluvastatina, lovastatina e sinvastatina): efeito citotóxico em células com adenocarcinoma da mama Maior efeito em células RH- ↓ NFκB, AP-1, Mek/erk, ciclina, ki67 e Bcl ₂ , Bcl _{XL} ; ↑ p21 e caspases	Pravastatina não inibiu o crescimento destas células Inibição de 50% do crescimento Efeito conseguido com doses elevadas <i>in vitro</i>	

CM = Cancro da Mama; ↑ = Aumento; ↓ = Diminuição; n.e. = não especificado

Anexo V (cont) - Estudos que defendem que as estatinas afetam positivamente o cancro da mama.

Referência	Tipo de estudo	Duração	Amostra	Principais conclusões	Outras importâncias	Limitações
Estatinas diminuem o risco/incidência do cancro da mama						
Kotamraju <i>et al.</i> 2007	Ensaio pré-clínico <i>in vitro</i>	n.e.	Células cancerígenas da mama: MCF-7 e MDA-MB-231	Fluvastatina e simvastatina: ↓ proliferação de células com adenocarcinoma da mama	↑ NO via eNOS ↓ enzima arginase ↓ ciclinas	
Kwan <i>et al.</i> 2008	Estudo <i>coorte</i> prospetivo	2,6 anos	2292 mulheres com CM em estado inicial Inclui mulheres na pré e pós-menopausa	Redução da recorrência de CM com a utilização de estatinas depois do diagnóstico da patologia	Estatinas lipofílicas (97,8 %): simvastatina e lovastatina 210 recorrências documentadas Tempo de exposição às estatinas: 1,96 anos	Não se comparou os tipos de estatinas Tempo da utilização de estatinas
Sánchez <i>et al.</i> 2008	Ensaio pré-clínico <i>in vitro</i>	n.e.	Células cancerígenas da mama RE+: MCF-7	Fluvastatina inibe 50% da proliferação celular (1,25uM) Paragem do ciclo celular em G1 e G2 através do ↑ ROS	Fluvastatina teve mais efeito que atorvastatina e simvastatina	
Aberg <i>et al.</i> 2008	Ensaio pré-clínico <i>in vitro</i>	n.e.	Células MDA-MB-231: RE- e com mutações em p53	Simvastatina induzir apoptose das células do CM: ↓ da transcrição do TF, RhoA GTPases, produção de AKT e Bcl ₂ , ↑ de caspases e da retenção de NFκB		
Kumar <i>et al.</i> 2008	Estudo <i>coorte</i> retrospectivo	n.e.	2141 mulheres com CM CM RE/RP+: 81%	↓ de 37% do CM RE/RP-: utilização de estatinas durante ≥ 1 ano, antes do diagnóstico de CM	Utilização de estatinas lipofílicas: Lovastatina (85%) Simvastatina (13,8%) Atorvastatina (1%)	Não avaliou a redução do risco de CM exercida pelas estatinas
Ghosh-Choudhury <i>et al.</i> 2010	Ensaio pré-clínico <i>in vitro</i>	n.e.	Células humanas cancerígenas da mama MDA-MB-231	Simvastatina: ↓ AKT, Bcl _{XL} e NFκB; e ↑ PTEN		

CM = Cancro da Mama; ↑ = Aumento; ↓ = Diminuição; n.e. = não especificado

Anexo V (cont) - Estudos que defendem que as estatinas afetam positivamente o cancro da mama.

Referência	Tipo de estudo	Duração	Amostra	Principais conclusões	Outras importâncias	Limitações
Estatinas diminuem o risco/incidência do cancro da mama						
Chae <i>et al.</i> 2011	Estudo observacional retrospectivo	55 meses	703 mulheres com CM nos estádios II/III inclui mulheres na pré e pós-menopausa 59,1 anos	Estatinas ↓ 56% da recorrência de CM Efeito sinérgico com IECA ou ARA: ↓ 96% da recorrência 12% de recorrências - estatinas 23,8% de recorrências - não utilização de estatinas 11% de recorrências - ambos os fármacos 24,8% de recorrências sem a utilização de qualquer fármaco	Utilização de estatinas: ≥ de 6 meses Utilização de atorvastatina: 60% Ação das estatinas não está relacionada com o caráter do recetor de estrogénio do tumor	Sem confirmação da adesão à terapêutica Alguns fatores de risco não foram ajustados (TRH) Desistências: ± 20%
Ahern <i>et al.</i> 2011	Estudo <i>coorte</i> prospetivo	6,8 anos	18,769 mulheres com CM nos estádios I-III	↓ recorrência de CM em 5-10 anos com a utilização de estatinas lipofílicas Menos 10 casos em cada 100 mulheres Os utilizadores de estatinas hidrofílicas tiveram resultados semelhantes aos que não utilizaram estatinas	Utilização de simvastatina: 71% Tempo de exposição: 4 anos Ação das estatinas não está relacionada com o caráter do recetor de estrogénio do tumor	Sem confirmação da adesão à terapêutica Fatores de risco não foram ajustados (IMC) Tempo de exposição
Issat <i>et al.</i> 2011	Ensaio pré-clínico <i>in vitro</i>	n.e.	Células MDA-MB-231	Lovastatina+Berberina: ↓ crescimento de células do CM Supressão do ciclo celular em G1	Efeito citostático/citotóxico sinérgico, dose-dependente e independente das síntese de compostos isoprenóides 18,721 utilizavam estatinas antes do diagnóstico 277,204 nunca utilizaram estatinas	Falta de informação de diagnóstico
Nielsen <i>et al.</i> 2012	Estudo <i>coorte</i> prospetivo	2 anos	295,925 pacientes 46,562 pacientes com CM ≥40 anos	15% de redução da mortalidade em todos os cancros considerados		

CM = Cancro da Mama; ↑ = Aumento; ↓ = Diminuição; n.e. = não especificado

Anexo V (cont) - Estudos que defendem que as estatinas afetam positivamente o cancro da mama.

Referência	Tipo de estudo	Duração	Amostra	Principais conclusões	Outras importâncias	Limitações
Estatinas diminuem o risco/incidência do cancro da mama						
Brewer <i>et al.</i> 2013	Estudo <i>coorte</i> retrospectivo	n.e.	723 pacientes com carcinoma inflamatório da mama	Estatinas hidrofílicas associadas a um efeito benéfico na sobrevivência livre de progressão do carcinoma inflamatório da mama	Atorvastatina é considerada uma estatina hidrofílica Qualquer grupo com estatinas demonstrou um menor risco de recorrências	Sem confirmação da adesão à terapêutica e do tempo de utilização de estatinas Alguns fatores de risco não foram ajustados Não se excluiu a utilização de outra terapêutica adjuvante
Park <i>et al.</i> 2013	Ensaio pré-clínico <i>in vitro</i>	n.e.	Células humanas do CMTN	Efeito das estatinas depende da cascata de PI3K ou seja, da perda de PTEN e ativação de AKT	Resistência às estatinas relacionada com ativação de AKT associada à perda de PTEN	
Bjarnadóttir <i>et al.</i> 2013	Estudo prospetivo não aleatório de fase II	2 semanas (antes da cirurgia)	50 doentes com CM invasivo primário 35-89 anos	24% de redução da proliferação (ki67) de células cancerígenas positivas para HMGCGR 7,6% de redução independente de HMGCGR	Utilização de doses elevadas (80mg/dia) de atorvastatina caráter neoadjuvante	
Kanugula <i>et al.</i> 2014	Ensaio pré-clínico <i>in vitro</i>	n.e.	células com CMTN (MDA-MB-231) e MCF-10A (células não carcinogénicas)	Fluvastatina induz a apoptose e reduz metástases diminuindo os níveis de vimentina através do ↑ de caspases Efeito resultante da via do mevalonato	50% de morte celular em MDA-MB-231 : 10µM durante 24h Nenhum efeito em MCF-10A	Duração do estudo Não há informação sobre alguns fatores de risco Sem confirmação da adesão à terapêutica
Boudreau <i>et al.</i> 2014	Estudo <i>coorte</i> retrospectivo	6,3 anos	4,216 mulheres com CM em estado inicial 63 anos	Estatinas lipofílicas ↓ a recorrência do CM	13,2% apresentou recorrências Estatinas hidrofílicas sem efeito	

CM = Cancro da Mama; ↑ = Aumento; ↓ = Diminuição; n.e. = não especificado