

Terapia Antiplaquetária em Pacientes com Câncer de Mama em Uso de Terapia Hormonal: Mitos, Evidências e Potencialidades – Revisão Sistemática

Antiplatelet Therapy in Breast Cancer Patients Using Hormonal Therapy: Myths, Evidence and Potentialities – Systematic Review

Andréa de Melo Leite,^{1,2} Ariane Vieira Scarlatelli Macedo,³ Antonio José Lagoeiro Jorge,¹ Wolney de Andrade Martins¹

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF),¹ Niterói, RJ - Brasil

Rede D'Or São Luiz,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Grupo Oncoclínicas do Brasil,³ Belo Horizonte, MG - Brasil

Resumo

O câncer de mama é o tumor mais frequentemente diagnosticado em mulheres de todo o mundo, com impacto importante na morbimortalidade. A quimioterapia e a terapia hormonal reduziram significativamente a mortalidade, mas os efeitos adversos são consideráveis. A aspirina está incorporada à prática clínica há mais de 100 anos, com baixo custo, tornando-a particularmente atraente como potencial agente na prevenção do câncer de mama e auxiliar durante o tratamento endócrino, na profilaxia de complicações cardiovasculares. Objetivou-se avaliar o papel da aspirina na redução da incidência do câncer de mama e avaliar o impacto de seu uso na morbimortalidade e na redução de eventos cardiovasculares como terapia adjuvante durante o tratamento do câncer de mama com moduladores seletivos do receptor do estrogênio. Procedeu-se à revisão sistemática utilizando-se a metodologia PRISMA e os critérios PICO, nas bases MEDLINE, EMBASE e LILACS. Foram considerados os artigos originais do tipo ensaio clínico, coorte, caso-controle e metanálises, publicados no período de janeiro de 1998 até junho de 2017. Na maioria dos estudos, houve relação entre o uso dos moduladores seletivos do receptor do estrogênio e o aumento de eventos tromboembólicos. Os estudos sugerem efeito protetor da aspirina para eventos cardiovasculares em uso concomitante aos moduladores seletivos do receptor do estrogênio e na prevenção do câncer de mama. Esta revisão sistemática sugere que o tratamento com aspirina combina o benefício da proteção contra eventos cardiovasculares com a potencial redução do risco de câncer de mama, e que a avaliação dos benefícios da interação da terapia endócrina com a aspirina deve ser melhor investigada.

Palavras-chave

Neoplasias da Mama/tratamento farmacológico; Indicadores de Morbimortalidade; Aspirina; Tamoxifeno; Cloridrato de Raloxifeno; Doenças Cardiovasculares/prevenção & controle; Moduladores Seletivos do Receptor Estrogênio.

Correspondência: Andréa de Melo Leite •

Rua Marques do Paraná, 303. CEP 24030-215, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: andreamelo@cardiol.br, andreamelocardiolgia@gmail.com

Artigo recebido em 25/10/2017, revisado em 06/06/2018, aceito em 12/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180138

Introdução

O câncer de mama é o tumor mais frequentemente diagnosticado em mulheres de todo o mundo, com impacto importante na morbimortalidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se que mais de 1,5 milhão de novos casos de câncer de mama sejam diagnosticados anualmente em todo o mundo. Apesar dos avanços no tratamento, a mortalidade por câncer de mama ainda é alta, com 570 mil óbitos em 2015. A doença, recorrente ou metastática, permanece incurável na maioria dos casos.¹

A quimioterapia e a terapia hormonal reduziram significativamente a mortalidade, porém os efeitos adversos são consideráveis. A terapia endócrina revolucionou o tratamento de pacientes com câncer de mama com Receptor de Estrogênio (RE) positivo, embora existam casos de desenvolvimento de resistência a esta terapia. Uma estratégia adequada seria a combinação dos Moduladores Seletivos de Receptores de Estrogênio (MSRE) ou outra classe hormonal com outros agentes terapêuticos, visando à realização do efeito antitumoral sinérgico. O uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs), incluindo a aspirina, tem sido associado à redução do risco de câncer de mama.^{2,3} Esta terapia poderia também antagonizar os efeitos trombogênicos em mulheres tratadas com tamoxifeno.

O número crescente de sobreviventes de câncer de mama é confrontado com a escassez de informação entre os clínicos sobre o tema.

O objetivo do presente estudo é avaliar o papel da aspirina na redução da incidência do câncer de mama e avaliar o impacto de seu uso na redução de eventos cardiovasculares, como terapia adjuvante durante o tratamento do câncer de mama com MSRE.

Métodos

Esta revisão sistemática foi conduzida conforme a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).⁴ A pesquisa incluiu artigos originais do tipo ensaio clínico, coorte, caso-controle e metanálises publicados no período de janeiro de 1998 até junho de 2017, com textos na íntegra, em inglês, espanhol e português, nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS. A pesquisa foi realizada com os seguintes descritores: (*selective estrogen receptor modulators OR tamoxifen OR*

raloxifene hydrochloride OR toremifene) AND (platelet aggregation inhibitors OR aspirin) AND (cardiovascular disease) AND (breast CA).

Este estudo baseou-se nos critérios PICO (acrônimo para População, Intervenção, Controle e Resultados). Objetivou-se avaliar se o uso da aspirina implica na redução de eventos, especialmente os eventos cardiovasculares em mulheres com câncer de mama em uso de MSRE. Os estudos foram selecionados conforme os seguintes critérios: uso de MSRE em mulheres com câncer de mama; uso regular de aspirina; e avaliação de mortalidade, metástases e efeitos adversos com uso de MSRE e/ou aspirina. Foram excluídos relatos de caso, artigos com outros tipos de terapia endócrina e modelos experimentais animais.

Preencheram os critérios de pesquisa 221 resumos, outros 15 foram recuperados manualmente. Foram eliminados 159 artigos em duplicata entre as bases de dados. Foram avaliados 77 resumos. Destes, foram selecionados 57. Foram excluídos 25 por se apresentarem fora dos critérios previamente estabelecidos, resultando em 32 artigos de texto completo, os quais foram avaliados em relação à qualidade científica. Cinco artigos foram excluídos conforme os critérios de inclusão/exclusão. Foram analisados 27 artigos, conforme a figura 1.

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e redução da morbimortalidade no câncer de mama

A maioria dos cânceres de mama apresenta RE positivo e três principais medicamentos estão em uso para seu tratamento e/ou prevenção, a saber: tamoxifeno, raloxifeno e toremifeno. Todos estes agentes são inibidores competitivos da ligação de estrogênio a seus receptores, e têm atividade mista agonista e antagonista, dependendo do tecido-alvo.⁵ O tamoxifeno é o MSRE mais bem estudado e, frequentemente, o medicamento de escolha para o tratamento do câncer de mama.

Seu mecanismo de ação envolve a inibição do crescimento das células tumorais por inibição competitiva do RE.⁶

Os benefícios do tamoxifeno foram consolidados por meio da metanálise da *US Financial Service Task Force (USPSTF)*.⁷ Em comparação com o placebo, o uso do tamoxifeno resultou em: redução no risco de câncer de mama invasivo (Risco Relativo – RR de 0,70; Intervalo de Confiança de 95% – IC95% 0,59-0,82); redução na incidência de fraturas não vertebrais (RR de 0,66; IC95% 0,45-0,98); e ausência de diferença na mortalidade por câncer de mama ou por todas as causas. Por outro lado, está descrito um efeito pró-coagulante quando o tamoxifeno é adicionado à quimioterapia – em especial um aumento de eventos tromboembólicos.^{8,9}

O raloxifeno difere do tamoxifeno por não estimular o tecido endometrial, apesar de exercer as mesmas propriedades benéficas do tamoxifeno sobre o tecido mamário. Em estudos pré-clínicos, o raloxifeno mostrou prevenir o surgimento de novos cânceres mamários, assim como impedir o crescimento de cânceres preexistentes.¹⁰ No estudo STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifen*),¹¹ 19.747 mulheres foram randomizadas para receber 20 mg ao dia de tamoxifeno ou 60 mg ao dia de raloxifeno por 5 anos. Os resultados demonstraram que o raloxifeno apresenta a mesma eficácia que o tamoxifeno na prevenção do câncer de mama *in situ*, ambos com diminuição de risco de 50% (RR de 1,02; IC95% 0,82-1,28). Porém, o raloxifeno não apresentou proteção contra os tipos invasores de câncer de mama, enquanto que o tamoxifeno reduziu sua incidência em torno de 50%. Foi observado que o grupo tratado com raloxifeno apresentou quase 30% a menos de eventos tromboembólicos como Trombose Venosa Profunda (TVP) e Embolia Pulmonar (EP) (RR de 0,70; IC95% 0,54-0,91). Os dois grupos apresentaram a mesma incidência de acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio e fraturas.

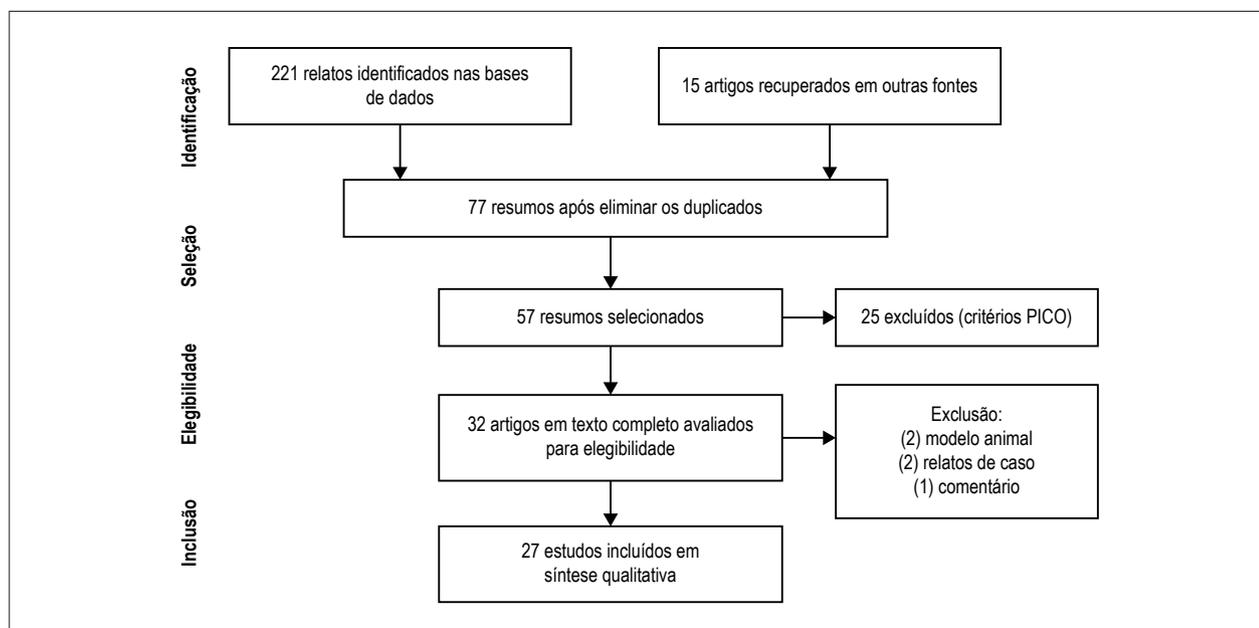


Figura 1 – Fluxograma dos estudos avaliados.

O estudo MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*)¹² randomizou 7,705 pacientes pós-menopáusicas, que tinham osteoporose e não apresentavam história de câncer de mama ou de endométrio para o uso de placebo ou 60 mg ao dia ou 120 mg ao dia de raloxifeno. Após 4 anos de seguimento, observou-se redução em 72% no risco de câncer de mama.¹³ No estudo CORE (*Continuing Outcomes relevant to Evista*),¹⁴ as pacientes foram randomizadas para o uso de raloxifeno 60 mg ao dia ou placebo. Foram observadas redução de 59% (RR de 0,41; IC95% 0,24-0,71) na incidência de câncer de mama e diminuição de 66% (RR de 0,34; IC95% 0,18-0,66) de câncer de mama invasor RE positivo, quando comparadas com o grupo placebo. Na análise dos dois estudos em conjunto, a incidência de câncer de mama invasor foi reduzida em 66% (RR de 0,34; IC95% 0,22-0,50) e, para os casos RE positivos, em 76% (RR de 0,24; IC95% 0,15-0,40), em relação ao grupo placebo. Não foi observada proteção frente aos cânceres não invasivos.

Foi observada redução significativa da quantidade de microvasos no câncer de mama após tratamento com raloxifeno 60 mg ao dia, por 28 dias, em mulheres após menopausa sem tratamento endócrino prévio.¹⁵ Existem evidências de que os benefícios do tratamento com MSRE foram vistos não somente durante os 5 anos ativos de tratamento, como também nos 5 anos após o término do tratamento, indicando efeito a longo prazo na prevenção do câncer de mama. Os efeitos adversos, notadamente os eventos tromboembólicos e o câncer de endométrio, devem ser levados em consideração ao avaliar a relação risco-benefício para cada paciente.¹⁶

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e eventos tromboembólicos

Uma série de estudos demonstrou que o uso de tamoxifeno está associado à taxa aumentada de eventos Tromboembólicos Venosos (TEV) e que existe um efeito pró-coagulante adicional quando o tamoxifeno é adicionado à quimioterapia.^{6,8,9} O raloxifeno também está associado ao maior risco de TEV, porém com menor incidência que o tamoxifeno. O NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) Tamoxifen Prevention Trial⁹ alocou 13.388 mulheres com alto risco de câncer de mama para receber tamoxifeno ou placebo. As incidências de EP e TVP aumentaram nas mulheres que receberam tamoxifeno, especialmente nas pacientes com mais de 50 anos de idade (RR para EP de 3,0; IC95% 1,1-11,2; RR para TVP de 1,6; IC95% 0,9-2,9). O IBIS-1 (*International Breast Cancer Intervention Study*)⁸ alocou 7.154 mulheres em risco de câncer de mama para receber tamoxifeno ou placebo. O uso de tamoxifeno foi associado a um risco aumentado de desenvolver TEV (Razão de Chance – RC 2,1; IC95% 1,1-4,1). O risco de desenvolver TEP ou EP foi significativamente maior durante os 5 anos de tratamento ativo com tamoxifeno (RR de 2,3; IC95% 1,4-3,9), mas não se manteve após sua interrupção.

Uma metanálise de sete ensaios clínicos e 30.023 pacientes, que comparou resultados em mulheres com câncer de mama designadas para tratamento com tamoxifeno ou um inibidor de aromatase, encontrou maior taxa de TEV naqueles que receberam tamoxifeno (2,8% vs. 1,6%).¹⁶ Uma análise de 13 ensaios do NSABP,¹⁷ que avaliou o risco de câncer de mama contralateral em

20.878 mulheres que receberam tamoxifeno após o tratamento primário para esta doença, encontrou risco aumentado de TEV com uso de tamoxifeno. Os riscos de EP, TVP e flebite superficial aumentaram duas a três vezes nas pacientes tratadas com tamoxifeno, e 11 a 15 vezes nas pacientes tratadas com tamoxifeno mais quimioterapia.¹⁸ O STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifene*)¹¹ sugere menor incidência de TVP e EP em mulheres que recebem raloxifeno vs. as tratadas com tamoxifeno. Este estudo randomizou 19.747 mulheres com risco de câncer de mama para uso do raloxifeno e tamoxifeno por 5 anos.

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e acidente vascular cerebral

Na metanálise EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*),⁶ que comparou 21.457 mulheres para receberem tamoxifeno ou placebo, houve aumento de AVC, porém sem significância estatística. Em estudo caso-controle de 11.045 mulheres com câncer de mama, o risco de AVC não foi aumentado pelo uso de tamoxifeno.¹⁹ Em metanálise que avaliou o uso de tamoxifeno na prevenção primária ou secundária em 39.601 pacientes com câncer de mama, a frequência de AVC isquêmico foi maior naqueles que receberam tamoxifeno do que nos controles.²⁰ O tamoxifeno esteve associado a um aumento do risco de AVC, porém com risco absoluto pequeno.

No estudo RUTH (*Raloxifene Use for The Heart*),²¹ o raloxifeno foi associado a um risco aumentado de AVC fatal em comparação com o placebo. O IBIS-1²² não demonstrou significância estatística entre os grupos de tratamento (tamoxifeno vs. placebo) nos eventos cerebrovasculares ou cardiovasculares. Subanálise do estudo MORE¹² sugeriu que, em mulheres com alto risco para eventos arteriais, o raloxifeno reduziu a incidência de eventos coronários e AVC. Porém, após 8 anos de tratamento, a incidência de eventos cardiovasculares, coronarianos ou cerebrovasculares não diferiu significativamente entre os grupos tratados com raloxifeno e placebo. No estudo STAR,¹¹ o risco de AVC foi semelhante nos grupos raloxifeno e tamoxifeno.

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e perfil lipídico

Existem evidências de mudanças no perfil lipídico com o uso de MSRE. A redução do nível sérico de colesterol total e Lipoproteína de Baixa Densidade-Colesterol (LDL-c) é um consenso. No entanto, também foi relatado aumento do nível sérico de triglicerídeos. Sawada e Sato,²³ relataram que o tamoxifeno reduziu os níveis de colesterol total e de LDL, assim como o aumento significativo dos triglicerídeos. Atalay et al.,²⁴ não encontraram efeito significativo do tamoxifeno sobre o colesterol total ou Lipoproteína de Alta Densidade-Colesterol (HDL-c), mas relataram aumento limítrofe dos triglicerídeos. Em conjunto, estes estudos sugerem que, embora o tamoxifeno tenha reduzido a LDL-c de forma consistente, os efeitos sobre a HDL-c são discretos, e o uso do tamoxifeno aumenta o nível sérico de triglicerídeos. As alterações no perfil lipídico associadas ao uso do tamoxifeno estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 – Tamoxifeno e perfil lipídico

Alterações	Colesterol total	LDL-c	HDL-c	Triglicerídeos
Tamoxifeno	Redução	Redução	Alteração Discreta	Aumento

LDL-c: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-c: lipoproteína de alta densidade colesterol.

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e doença arterial coronariana

Mesmo após a consolidação do uso clínico do tamoxifeno, não há evidência definitiva sobre seu efeito na Doença Arterial Coronariana (DAC). As evidências sugerem discreto efeito protetor do tamoxifeno para a morte por DAC. Existe controvérsia sobre os efeitos dos MSRE na aterosclerose e suas complicações (Tabela 2). A publicação do estudo RUTH (*Raloxifene Use for The Heart*)²¹ confirmou efeito neutro para o raloxifeno. As evidências disponíveis na literatura mundial sugerem efeitos neutros ou discretos benefícios do uso dos MSRE no risco cardiovascular global.²⁵

No NSABP²⁶ 13.388 mulheres com maior risco de câncer de mama foram distribuídas para receber tamoxifeno 20 mg ao dia ou placebo. O acompanhamento cardiovascular estava disponível para 13.194 mulheres, das quais 1.048 tinham DAC clinicamente manifesta. As taxas de eventos cardiovasculares não foram significativamente diferentes entre as mulheres que receberam tamoxifeno e as que receberam placebo, independentemente da doença preexistente. Estudo caso-controle de mulheres diagnosticadas com câncer de mama encontrou que o uso de tamoxifeno não esteve associado ao risco reduzido de infarto do miocárdio para os 137 casos de infarto observados.²⁷ Outro estudo de caso-controle demonstrou que as mulheres com câncer de mama que receberam tamoxifeno tiveram risco reduzido de *angina pectoris* ou infarto do miocárdio (RC 0,4; IC95%, 0,2-0,7) em comparação com as pacientes que não receberam.²⁸

Nordenskjold et al.,²⁹ relataram redução significativa da mortalidade por DAC em mulheres que receberam 5 anos vs. 2 anos de tamoxifeno, com dose superior de 40 mg ao dia. O estudo conduzido pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*³⁰ relatou redução na mortalidade por DAC em mais de 15 mil mulheres randomizadas para receber aproximadamente 5 anos de tamoxifeno vs. placebo, porém sem significância estatística (120 vs. 132 mortes; $p = 0,06$).

Moduladores seletivos do receptor do estrogênio e aspirina

O câncer pode levar a um estado de hipercoagulabilidade, anormalidades plaquetárias e eventos tromboembólicos. As plaquetas podem contribuir com o processo de metástase pela promoção de angiogênese e pela liberação do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF).^{31,32} As plaquetas e os componentes da cascata de coagulação envolvem as células tumorais, o que impede a lise por células *natural killer*, permitindo a propagação de metástases.

O tamoxifeno aumenta rapidamente o cálcio livre em plaquetas humanas.^{33,34} Jhonson et al.,³⁵ demonstraram que o tamoxifeno e seu metabólito 4-hidroxitoxiferaxifeno alteraram a função plaquetária, com redução do potencial

angiogênico e metastático. As proteínas angiogênicas são liberadas durante o processo de ativação plaquetária, e a deposição de plaquetas é observada na localização do tumor.³⁶ As formas alfa e beta do RE foram encontradas na membrana plaquetária.^{37,38} Alguns estudos sugeriram que o estradiol, bem como os metabólitos do tamoxifeno, pode aumentar a agregação plaquetária, sugerindo que a ocupação do RE pode influenciar na liberação de proteínas intraplaquetárias, como o VEGF e a endostatina, quando as plaquetas são estimuladas no ambiente tumoral.³⁹

Holmes et al.,⁴⁰ realizaram estudo que avaliou as concentrações de VEGF e endostatina antes e após tamoxifeno ou inibidores da aromatase em 30 mulheres com câncer de mama. A terapia com tamoxifeno resultou em aumento das concentrações de VEGF nas plaquetas, mas sem alteração no VEGF plasmático. O uso de aspirina atenuou o aumento de VEGF associado ao tamoxifeno e reduziu os níveis séricos de VEGF. Os dados deste estudo sugerem que a terapia antiplaquetária pode interferir nos níveis de proteína angiogênica em mulheres tratadas com terapia endócrina.

Mulheres com câncer de mama, que usaram tamoxifeno e 45 dias de aspirina, tiveram redução dos níveis intraplaquetários de VEGF, além de aumento dos níveis séricos e intraplaquetários do fator antiangiogênico trombospondina-1.⁴¹ Estas alterações se reverteram com a descontinuação da aspirina. Neste estudo, foi utilizada a dose de 325 mg ao dia. A aspirina diminuiu os efeitos pró-angiogênicos do tamoxifeno, sugerindo que a terapia antiplaquetária pode melhorar a eficácia do tamoxifeno. Cheng et al.,⁴² conduziram estudo que demonstrou que a aspirina não só inibe o crescimento da linha celular de câncer de mama RE-positivo MCF-7, como também possui função potencial para superar a resistência ao tamoxifeno nas linhas celulares MCF-7/TAM. A ação concomitante da aspirina faz com que as células se tornem mais sensíveis ao tamoxifeno, indicando que a aspirina pode regular proteínas, para superar a resistência ao tamoxifeno.

O estudo RUTH²¹ avaliou os efeitos da terapia antiplaquetária concomitante ao uso de raloxifeno no risco de TEV. O aumento do risco de TEV com o raloxifeno em comparação com o placebo não foi diferente entre as mulheres que usaram agentes antiplaquetários e aquelas que não usaram.⁴³ As principais conclusões dos estudos citados estão sumarizadas na Tabela 3.

Aspirina e prevenção do câncer

Estudo prospectivo observacional com 4.164 mulheres com câncer de mama, demonstrou que, entre as mulheres que vivem pelo menos 1 ano após o diagnóstico de câncer de mama, o uso de aspirina foi associado com redução no

Tabela 2 – Eventos associados ao uso dos moduladores seletivos de receptor do estrogênio (MSRE)

Estudo, ano	Tipo de estudo	Pacientes (n)	MSRE avaliado/comparação	Câncer de mama	TEV	AVC	DAC
STAR / Vogel et al. ¹¹ / 2006	Ensaio clínico	19.747 em pós-menopausa	Tamoxifeno e raloxifeno	Redução do risco em 50% (<i>in situ</i> – tamoxifeno e raloxifeno e invasor – tamoxifeno)	Aumento, raloxifeno < tamoxifeno em 30%	Redução (tamoxifeno e raloxifeno)	Aumento (tamoxifeno e raloxifeno)
MORE / Cauley et al. ¹³ / 2001	Ensaio clínico	7.705 em pós-menopausa	Raloxifeno e placebo	Redução do risco em 72% após 4 anos	Aumento	Neutro	Neutro
CORE / Martino et al. ¹⁴ / 2004	Ensaio clínico	5.213 em pós-menopausa	Raloxifeno e placebo	Redução do risco em 59%	Aumento		
NSABP / Fisher et al. ⁹ / 1998	Ensaio clínico	13.388 com risco de câncer de mama	Tamoxifeno e placebo	Redução do risco em 49%	Aumento	Aumento	Neutro
IBIS-1 / Cuzick et al. ⁸ / 2002	Ensaio clínico	7.152 com risco de câncer de mama	Tamoxifeno e placebo	Redução do risco 32%	Aumento	neutro	neutro
RUTH / Barret-Connor et al. ²¹ / 2006	Ensaio Clínico	10.101 em pós-menopausa	Raloxifeno e placebo	Redução do risco de câncer invasor 55%	Aumento de 44%	Aumento de 49%	Neutro

TEV: tromboembolismo venoso; AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 3 – Aspirina e moduladores seletivos de receptores de estrogênio (MSRE)

Autor, ano	Tipo de estudo	Pacientes (n)	MSRE e/ou aspirina	Principais Conclusões
Holmes et al., ⁴⁰ 2008	Ensaio clínico	30	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase + AAS	AAS atenuou o aumento de VEGF associado ao tamoxifeno
Holmes et al., ⁴⁴ 2010	Coorte prospectiva	4.164	AAS	Redução de recorrência e morte por câncer de mama
Holmes et al., ⁴¹ 2013	Ensaio clínico	12	Tamoxifeno + AAS	Redução de VEGF e aumento de TSP-1
Holmes et al., ⁴⁵ 2014	Caso-controle	27.426	AAS	Não há benefício durante doença terminal
Yang et al., ⁴⁶ 2017	Coorte retrospectiva	148.739	AAS	Redução de risco de câncer de mama em diabéticos
Fraser et al., ⁴⁷ 2014	Coorte	4.627	AAS	Redução do risco de morte por todas as causas
Jhonson et al., ⁴⁸ 2002	Coorte prospectiva	27.616	AAS	Redução de risco de câncer de mama
Harris et al., ⁵³ 1999	Coorte prospectiva	32.505	AAS/ ibuprofeno	Redução de risco de câncer de mama
Duvernoy et al., ⁴³ 2010 (RUTH Trial)	Ensaio clínico	10.101	Raloxifeno + AAS	Não alterou o risco de TEV

AAS: ácido acetilsalicílico; VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular; TSP-1: trombospondina-1; TEV: tromboembolismo venoso.

risco de recorrência e morte por câncer de mama.⁴⁴ De modo oposto, outro estudo, com 27.426 mulheres com câncer de mama, demonstrou que não houve associação entre o uso de aspirina e a morte por câncer de mama.⁴⁵

Um estudo de coorte retrospectivo foi realizado em Taiwan com 148.739 mulheres diabéticas, das quais 27.378 com uso de aspirina entre 75 mg e 165 mg ao dia foram comparadas com mulheres sem o uso de aspirina. Em geral, o uso de aspirina reduziu o risco de câncer de mama em 18% (Hazard Ratio – HR de 0,82; IC95% 0,71-0,94). Especificamente, observou-se dose cumulativa de aspirina superior a 88.900 mg para reduzir o risco de câncer de mama em 47%.⁴⁶ Uma coorte na Escócia identificou 4.627 mulheres com câncer de mama ao longo de 11 anos. O uso da aspirina após o diagnóstico foi identificado em 1.035 mulheres (22,4%). A maioria usou a dose de 75 mg ao dia. Concluiu-se que a aspirina em baixa dose esteve associada à redução do risco de

morte por todas as causas e câncer de mama.⁴⁷ Outra coorte, com 27.616 mulheres na pós-menopausa, identificou 938 casos de câncer de mama em 6 anos de seguimento, traduzindo RR de 0,71 (IC95% 0,58-0,87) para aquelas que fizeram uso de aspirina no mínimo seis vezes por semana, quando comparadas com as que não usaram esta medicação.⁴⁸ Evidências de estudos de caso-controle e coorte sugerem redução do risco de câncer de mama em cerca de 10% para a aspirina.^{49,50} Resultados semelhantes foram encontrados com outros AINEs e inibidores da Ciclo-Oxigenase 2 (COX-2).⁵¹

Rothwell et al.,⁵² analisaram sete ensaios randomizados para o uso regular de aspirina com duração mínima de 4 anos para determinar o efeito da aspirina sobre o risco de morte por câncer. A aspirina diária reduziu mortes devido a vários tipos de câncer durante e após os estudos. O benefício aumentou com a duração do tratamento e foi consistente em todas as diferentes populações estudadas.

Artigo de Revisão

Harris et al.,⁵³ encontraram 393 casos de câncer de mama em 32.505 pacientes após 5 anos de seguimento. Este estudo relatou redução de 50% na incidência de câncer de mama com uso de ibuprofeno ($p < 0,01$) e de 40% com uso regular de aspirina ($p < 0,05$), sugerindo que outros AINEs também podem ser efetivos na profilaxia do câncer de mama.

A aspirina emergiu como o AINE mais provável para uso em quimioprevenção pelos benefícios também na prevenção de eventos cardiovasculares. Outros AINEs são também estudados como adjuvantes na quimioprevenção de diversos tipos de câncer, especialmente o colorretal, de mama e de estômago, embora estes medicamentos não ofereçam cardioproteção.⁵⁴ A redução na mortalidade é mais evidenciada no câncer de colón, provavelmente no de próstata e, possivelmente, também no de mama.^{55,56}

Discussão

Os ensaios clínicos citados nesta revisão relataram aumento de TEV com o uso de MSRE e, em relação aos eventos cerebrovasculares e coronarianos, os resultados foram discordantes. A terapêutica atualmente empregada com quimioterapia e terapia hormonal tem reduzido a mortalidade por câncer de mama, porém a morbimortalidade ainda é alta, com efeitos colaterais consideráveis e elevados custos financeiros. Existe grande expectativa por novos tratamentos com baixa toxicidade e redução de custos.

A aspirina está incorporada à prática clínica há mais de 100 anos, com baixo custo, tornando-a atraente como um potencial tratamento adjuvante. Os estudos observacionais incluídos nesta revisão sugerem redução de risco de câncer de mama nas pacientes em uso regular de aspirina. Ensaios clínicos randomizados são necessários para avaliar o impacto do uso de aspirina na prevenção do câncer de mama, seja na associação com a terapia endócrina, ou na sobrevida sem doença, em pacientes com câncer de mama.

O uso da aspirina é consensual para a prevenção secundária de infarto do miocárdio e do AVC isquêmico em pacientes com doença cardiovascular preexistente e para prevenção primária em grupos de alto risco. As indicações atuais para o uso profilático da aspirina são baseadas no risco cardiovascular diante dos efeitos colaterais, especialmente sangramento gastrointestinal, cuja incidência aumenta com

a idade. Outros benefícios potenciais do uso da aspirina precisam ser comprovados no contexto do câncer.

Conclusão

O câncer de mama é o tumor mais frequentemente diagnosticado em mulheres de todo o mundo, com impacto importante na morbimortalidade. Embora existam controvérsias entre os estudos analisados, considerando os possíveis benefícios na prevenção do câncer de mama e na redução de eventos cardiovasculares, esta revisão sistemática sugere que a terapêutica com moduladores seletivos de receptores de estrogênio e aspirina deve ser melhor investigada, e ressalta a necessidade da realização de estudos randomizados. Estudos futuros devem abordar questões como dose, idade para início, duração, eficácia e segurança de um regime de tratamento claramente definido.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Leite AM, Martins WA; Análise e interpretação dos dados: Leite AM, Macedo AVS, Jorge AJL, Martins WA; Redação do manuscrito: Leite AM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Macedo AVS, Jorge AJL, Martins WA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é produto de pesquisa em Cardio-oncologia do Mestrado de Andréa de Melo Leite pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Ch Yiannakopoulou E. Interaction of salicylates and the other nonsteroidal anti-inflammatory agents with breast cancer endocrine treatment: systematic review. *Am J Clin Oncol*. 2015;38(6):641-4.
2. Harris RE, Chlebowski RT, Jackson RD, Frid DJ, Ascenseo JL, Anderson G, et al; Women's Health Initiative. Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prospective results from the Women's Health Initiative. *Cancer Res*. 2003;63(18):6096-101.
3. Takkouche B, Regueira-Mendez C, Etmnan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(20):1439-47.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9.
5. Cosman F, Lindsay R. Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum. *Endocr Rev*. 1999;20(3):418-34.
6. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al; Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84.

7. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;158(8):604-14.
8. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, et al; IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet.* 2002;360(9336):817-24.
9. Fisher B, Costantino JP, Wickerham LD, Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371-88.
10. Jordan VC, Morrow M. Tamoxifen, raloxifene, and the prevention of breast cancer. *Endocr Rev.* 1999;20(3):253-78.
11. Vogel V, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295(23):2727-41.
12. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA.* 1999;281(23):2189-97.
13. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;65(2):125-34. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat* 2001;67(2):191.
14. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(23):1751-61.
15. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al; SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. Selective estrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2013;381(9880):1827-34.
16. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1299-309.
17. McCaskill-Stevens W, Wilson J, Bryant J, Mamounas E, Garvey L, James J, et al. Contralateral breast cancer and thromboembolic events in African American women treated with tamoxifen. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(23):1762-9. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(1):71.
18. Onitilo AA, McCarty CA, Wilke RA, Glurich I, Engel JM, Flockhart DA, et al. Estrogen receptor genotype is associated with risk of venous thromboembolism during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(3):643-50.
19. Geiger AM, Fischberg GM, Chen W, Bernstein L. Stroke risk and tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(20):1528-36.
20. Bushnell CD, Goldstein LB. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Neurology.* 2004;63(7):1230-3.
21. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355(2):125-37.
22. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, et al; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer - 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(4):272-82.
23. Sawada S, Sato K. Effect of anastrozole and tamoxifen on serum lipid levels in Japanese postmenopausal women with early breast cancer. [abstract]. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;82(Suppl 1):S31-S32.
24. Atalay G, Dirix L, Biganzoli L, Beex L, Nooij M, Cameron D, et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951, "Randomised phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients". *Ann Oncol.* 2004;15(2):211-7.
25. Cano A, Hermenegildo C, Oviedo P, Tarín JJ. Selective estrogen receptor modulators and risk for coronary heart disease. *Climacteric.* 2007;10(2):97-111.
26. Reis SE, Costantino JP, Wickerham DL, Tan-Chiu E, Wang J, Kavanah M. Cardiovascular effects of tamoxifen in women with and without heart disease: breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(1):16-21.
27. Geiger AM, Chen W, Bernstein L. Myocardial infarction risk and tamoxifen therapy for breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;92(9):1614-20.
28. Bradbury BD, Lash TL, Kaye JA, Jick SS. Tamoxifen-treated breast carcinoma patients and the risk of acute myocardial infarction and newly-diagnosed angina. *Cancer.* 2005;103(6):1114-21.
29. Nordenskjöld B, Rosell J, Rutqvist LE, Malmström PO, Bergh J, Bengtsson NO, et al. Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(21):1609-10.
30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687-717.
31. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(2):123-34.
32. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al; 2009 Platelet Colloquium Participants. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009;9(11):1759-66.
33. Dobrydneva Y, Weatherman RV, Trebley JP, Morrell MM, Fitzgerald MC, Fichandler CE, et al. Tamoxifen stimulates calcium entry into human platelets. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50(4):380-90.
34. Shah VP, Chegini HA, Vishneski SR, Weatherman RV, Blackmore PF, Dobrydneva Y. Tamoxifen promotes superoxide production in platelets by activation of PI3kinase and NADPH oxidase pathways. *Thromb Res.* 2012;129(1):36-42.
35. Johnson KE, Forward JA, Tippy MD, Ceglowski JR, El-Husayni S, Kulenthirarajan R, et al. Tamoxifen Directly Inhibits Platelet Angiogenic Potential and Platelet-Mediated Metastasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(4):664-74.
36. Boudreau N, Myers C. Breast cancer-induced angiogenesis: multiple mechanisms and the role of the microenvironment. *Breast Cancer Res.* 2003;5(3):140-6.
37. Jayachandran M, Miller VM. Human platelets contain estrogen receptor α , caveolin-1 and estrogen receptor associated proteins. *Platelets.* 2003;14(2):75-81.
38. Khetawat G, Faraday N, Nealen ML, Vijayan, KV, Bolton E, Noga SJ, et al. Human megakaryocytes and platelets contain the estrogen receptor β and androgen receptor (AR): testosterone regulates AR expression. *Blood.* 2000;95(7):2289-96.
39. Moro L, Reineri S, Piranda D, Pietrapiana D, Lova P, Bertoni A, et al. Nongenomic effects of 17 β -estradiol in human platelets: potentiation of thrombin-induced aggregation through estrogen receptor β and Src kinase. *Blood.* 2005;105(1):115-21.
40. Holmes CE, Huang JC, Pace TR, Howard AB, Muss HB. Tamoxifen and aromatase inhibitors differentially affect vascular endothelial growth factor and endostatin levels in women with breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(10):3070-6.
41. Holmes CE, Jasielc J, Levis JE, Skelly J, Muss HB. Initiation of aspirin therapy modulates angiogenic protein levels in women with breast cancer receiving tamoxifen therapy. *Clin Transl Sci.* 2013;6(5):386-90.

Artigo de Revisão

42. Cheng R, Liu YJ, Cui JW, Yang M, Liu XL, Li P, et al. Aspirin regulation of c-myc and cyclinD1 proteins to overcome tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive breast cancer cells. *Oncotarget*. 2017;8(18):30252-64.
43. Duvernoy CS, Yeo AA, Wong M, Cox DA, Kim HM. Antiplatelet therapy use and the risk of venous thromboembolic events in the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(8):1459-65.
44. Holmes MD, Chen WY, Li L, Hertzmark E, Spiegelman D, Hankinson SE, et al. Aspirin intake and survival after breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1467-72.
45. Holmes MD, Olsson H, Pawitan Y, Holm J, Lundholm C, Andersson TM, et al. Aspirin intake and breast cancer survival - a nation-wide study using prospectively recorded data in Sweden. *BMC Cancer*. 2014 Jun 2;14:391-2.
46. Yang YS, Kornelius E, Chiou JY, Lai YR, Lo SC, Peng CH, et al. Low-dose aspirin reduces breast cancer risk in women with diabetes: a Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(12):1278-84.
47. Fraser DM, Sullivan FM, Thompson AM, McCowan C. Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2014;111(3):623-7.
48. Johnson TW, Anderson KE, Lazovich D, Folsom AR. Association of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(12):1586-91.
49. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1403-15.
50. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):518-27.
51. Li Y, Brasky TM, Nie J, Ambrosone CB, McCann SE, Shields PG, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and survival following breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):239-42.
52. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet*. 2011;377(9759):31-41.
53. Harris RE, Kasbari S, Farrar WB. Prospective study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer. *Oncol Rep*. 1999;6:71-3.
54. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):501-7.
55. Elwood PC, Morgan G, Pickering JE, Galante J, Weightman AL, et al. Aspirin in the treatment of cancer: reductions in metastatic spread and in mortality: a systematic review and meta-analyses of published studies. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152402.
56. Chen WY, Holmes MD. Role of aspirin in breast cancer survival. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(7):48.

