



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ELLEN ARGÉLIA PATRIOTA LOURENÇO

**O USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS E O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Maceió - AL

2023

ELLEN ARGÉLIA PATRIOTA LOURENÇO

**O USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS E O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Alagoas do Instituto de
Ciências Biológicas e da Saúde como requisito
parcial para obtenção do título de bacharel em
Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Janylle Nunes de Souza
Ferro

Maceió - AL

2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

L892u Lourenço, Ellen Argélia Patriota.
O uso de anti-inflamatórios e o câncer de mama : uma revisão sistemática /
Ellen Argélia Patriota Lourenço. – Maceió, 2023.
92 f. : il.

Orientadora: Janylle Nunes de Souza Ferro.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas:
bacharelado) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências
Biológicas e da Saúde. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 69-92.

1. Neoplasias da mama - Prevenção e controle. 2. Anti-inflamatórios. I. Título.

CDU: 615.276:618.19-006

Folha de Aprovação

ELLEN ARGÉLIA PATRIOTA LOURENÇO

O USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS E O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso
submetido à banca examinadora do curso
de Bacharelado em Ciências Biológicas
da Universidade Federal de Alagoas e
aprovada em 30 de Janeiro de 2023.

Documento assinado digitalmente
 JAMYLLLE NUNES DE SOUZA FERRO
Data: 30/01/2023 18:03:36-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

(Orientadora – Prof^ª. Dr^ª. Jamylle Nunes de Souza Ferro, Universidade Federal de
Alagoas)

Banca examinadora:

Documento assinado digitalmente
 AMANDA KARINE BARROS FERREIRA RODRI
Data: 06/02/2023 12:13:36-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

(Examinador(a) Interno(a) – Dr^ª. Amanda Karine Barros Ferreira Rodrigues, UFAL)

Documento assinado digitalmente
 FERNANDA LIMA TORRES DE AQUINO
Data: 30/01/2023 19:03:45-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

(Examinador(a) Externo (a) - M^a. Fernanda Lima Torres de Aquino, UNIFESP)

Documento assinado digitalmente
 LILIANE PATRICIA GONCALVES TENORIO
Data: 14/02/2023 11:28:35-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

(Suplente – M^a. Liliane Patrícia Gonçalves Tenório, UFAL)

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer aos meus pais e a irmã Ewellyn por incentivarem o meu desenvolvimento e crescimento pessoal, por me auxiliarem e compreenderem as minhas ausências para a realização deste trabalho.

Principalmente agradecer a minha orientadora, Prof. Janylle Nunes, por desempenhar a função, pela presença e pela paciência e compreensão em relação às minhas dificuldades, por me manter calma em diversas situações.

Aos meus amigos e colegas de graduação, Maria, Ceos, Amanda, Zaíne e Leonardo pela amizade e por me ouvirem sempre que precisava, pelo suporte emocional e apoio para o desenvolvimento deste trabalho. Ao meu amigo e namorado, Pedro Henrico e a sua família, por serem tão presentes para mim, por me auxiliarem na realização deste trabalho, pelo incentivo, pela compreensão de ausências, por estarem sempre por perto para me ajudar a finalizar esse trabalho. Em especial, a Everlaine, por me acompanhar no meu aprendizado, por sempre me dar apoio e suporte desde o início da nossa graduação, por ter paciência em me ensinar tudo sobre o Laboratório de Biologia celular (LBC), no qual me desenvolvi bastante de diversas formas.

RESUMO

O câncer de mama é um importante problema de saúde em todo o mundo com elevada taxa de incidência e mortalidade. A sua ocorrência está associada a fatores ambientais e a estilo de vida, além de estar relacionado também a fatores genéticos. Foi visto que no desenvolvimento neoplásico, a inflamação crônica pode ser um gatilho para o processo de tumorigênese, com a presença de células e mediadores pró-inflamatórios, que contribuem para a formação de um microambiente propício a proliferação das células tumorais. Os anti-inflamatórios são uma classe de medicamentos, utilizados em diferentes situações clínicas. Classificados em: não esteroidais (AINEs), seletivos para COX-2 (coxibes) e esteroides (glicocorticoides – GC), possuem como principal função a resolução de sintomas como edema, febre e dor. Esses relacionados a doenças inflamatórias como asma e artrite. Tomando como base os AINEs, estes exercem seus efeitos farmacológicos através da ação frente a mediadores pró-inflamatórios, como a inibição da enzima ciclooxigenase. Em relação ao câncer de mama e prováveis efeitos antitumorais dos anti-inflamatórios, os estudos publicados mostram resultados inconsistentes. Assim, o objetivo deste trabalho foi de sistematizar e atualizar as informações dos estudos clínicos adquiridos nos bancos de dados, sobre o efeito do uso de anti-inflamatórios no câncer de mama. Para isso, foi realizada uma pesquisa e análise de dados secundários e artigos originais disponíveis na literatura através de uma revisão sistemática num período entre 13 de dez. de 2021 a 17 de ago. de 2022, reunindo ensaios clínicos sobre a relação do uso de anti-inflamatórios e câncer de mama nas bases de dados: Pubmed, Science direct, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane, os estudos foram alocados em grupos baseados na terapêutica farmacológica utilizada e foram consideradas variáveis independentes. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 11 artigos atenderam aos critérios onde passaram por avaliação metodológica pela Escala de Jadad e a análise do risco de viés por RoB 2.0 e ROBINS-I. Em relação aos desfechos dos estudos, 54,54% concluíram que o risco de câncer de mama está inversamente associado ao uso de anti-inflamatórios, onde os autores sugerem que o uso de anti-inflamatórios pode sim estar associado à prevenção, efeito quimioterápico, além de um melhor tratamento ou diminuição do risco do câncer de mama.

Palavras-chave: carcinoma mamário; agentes anti-inflamatórios; efeitos benéficos; prevenção e controle.

ABSTRACT

Breast cancer is a prominent global health issue with a high incidence and mortality rate. Its occurrence is associated with environmental and lifestyle factors, as well as genetic factors. Chronic inflammation has been observed to be a trigger for neoplastic development, with the presence of pro-inflammatory cells and mediators contributing to a microenvironment conducive to tumor cell proliferation. Anti-inflammatories are a class of medications used in various clinical situations and classified as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors (COXIBs), and steroids (glucocorticoids). Their primary function is to resolve symptoms such as edema, fever, and pain, and are related to inflammatory diseases such as asthma and arthritis. Based on NSAIDs, their pharmacological effects are achieved through their action against pro-inflammatory mediators, such as inhibiting the cyclooxygenase enzyme. Regarding breast cancer and probable antitumor effects of anti-inflammatory drugs, published studies show inconsistent results. Thus, the objective of this work was to systematize and update the information of clinical studies acquired in databases, on the effect of the use of anti-inflammatory drugs in breast cancer. To do so, a systematic review of secondary data and original articles available in the literature was performed between December 13, 2021, and August 17, 2022, gathering clinical trials on the relationship between anti-inflammatory use and breast cancer in databases such as Pubmed, Science Direct, Biblioteca Virtual em Saúde, and Cochrane. The studies were grouped based on the pharmacological therapy used, and independent variables were considered. After applying the inclusion and exclusion criteria, 11 articles met the criteria and underwent methodological evaluation by the Jadad Scale and risk of bias analysis by RoB 2.0 and ROBINS-I. Regarding the outcomes of the studies, 54.54% concluded that the risk of breast cancer is inversely associated with anti-inflammatory use, with the authors suggesting that the use of anti-inflammatories may indeed be associated with prevention, chemotherapeutic effect, and a better treatment or decreased risk of breast cancer.

Keywords: breast carcinoma; anti-inflammatory agents; beneficial effects; prevention and control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquematização da relação entre inflamação e desenvolvimento tumoral.....	21
Figura 2 – Esquematização do mecanismo de ação dos anti-inflamatórios.....	23
Figura 3 – Esquematização das estruturas químicas dos anti-inflamatórios.....	24
Figura 4 – Fluxograma do delineamento experimental utilizado para a condução deste trabalho.....	32
Figura 5 - Fluxograma PRISMA (MOHER <i>et al.</i> , 2015) contendo o método de triagem dos estudos.....	39
Figura 6 – Sumário risco de viés pela RoB 2.0.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Detalhes da pesquisa nas bases de dados.....	33
Tabela 2 - Descrição dos elementos da estratégia PICO.....	34
Tabela 3 - Aspectos identificadores dos estudos realizados.....	40
Tabela 4 - Principais análises feitas nos trabalhos selecionados.....	42
Tabela 5 - Características do câncer de mama identificados nos artigos.....	44
Tabela 6 - Informação da etnia e local de publicação dos estudos.....	45
Tabela 7 - Síntese do método de avaliação e conclusão dos autores.....	46
Tabela 8 – Desfecho primário e secundário dos estudos.....	47
Tabela 9 - Síntese do método de avaliação e conclusão dos autores.....	49
Tabela 10 - Resultado da escala de Jadad.....	52
Tabela 11 - Resultado da avaliação do risco de viés dos 4 estudos pela ROBINS-I.....	53
Tabela 12 - Resultado da avaliação do risco de viés dos 7 estudos pela RoB 2.0.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
aC	Antes de Cristo
Ag-MHC I	<i>Antígeno-major histocompatibility complex</i>
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
AI	Anti-inflamatório
AP-1	Proteína ativadora 1
ASM	Autoexame da mama
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
BRCA	Breast cancer
CM	Câncer de mama
COXIB	Inibidores seletivos da ciclooxigenase-2
COX	Ciclooxigenase
CNS	Conselho nacional de saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DeCs	Descritores em Ciências da Saúde
DM	Densidade mamográfica
ER	Estrogens receptors
FAM	Fluído aspirado do mamilo.
GC	Glicocorticóides
HER	<i>Human Epidermal growth factor Receptor- 2</i>
HIF-1α	Fator 1 α induzível por hipóxia
hsCRP	Proteína C-reativa de alta sensibilidade
IA	Inibidores da aromatase
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LTC	Linfócitos T citotóxicos
MIF	Migração de macrófagos
MMP	Metaloproteinases de matriz
NF-κB	Fator nuclear κ B
NI	Não informado
OMS	Organização Mundial de Saúde
OS	Sobrevida global
PAI	Inibidor 1 do ativador do plasminogênio
PAF	Polipose adenomatosa familiar
PGHS	<i>Selective inhibitors of prostaglandin endoperoxide</i>
PGs	Prostaglandinas
PR	<i>Progesterone receptors</i>
P53	Proteína p53
RM	Ressonância magnética
Rb-E2F	Proteína supressora de tumor de retinoblastoma
RFS	Sobrevida livre de recidiva
ROS	<i>Oxygen reactive species</i>
SiCAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
STAT 3	Transdutor de sinal e ativador de transcrição
TNF	Fator de Necrose Tumoral
Val 511 Al	<i>Valine to alanine residue 511</i>
VEGF	Fator de crescimento endotelial

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 Câncer	15
2.2 Inflamação e câncer	18
2.3 Anti-inflamatórios	22
2.4 Câncer de mama e o uso anti-inflamatórios	28
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo geral	31
3.2 Objetivos específicos	31
4 METODOLOGIA	32
4.1 Princípios éticos e tipo de estudo	32
4.2 Delineamento das bases de dados	33
4.3 Estratégia de busca	33
4.3 Pergunta PICO	34
4.4 Seleção dos artigos	35
4.5 Variáveis analisadas	35
4.6.1 Escala de Jadad	36
4.6.2 Análise do risco de viés	36
5 RESULTADOS	38
5.1 Artigos originais identificados	38
5.2 Características gerais dos estudos	40
5.3 Perfil dos pacientes e análises realizadas nos estudos	40
5.4 Anti-inflamatórios utilizados nos estudos	45
5.5 Desfecho apontado pelos estudos	46
5.6 Qualidade dos estudos avaliados	52
6 DISCUSSÃO	56
7 CONCLUSÃO	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

1 INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado por um crescimento desordenado de células, com a capacidade de invadir tecidos adjacentes ou outros órgãos (INCA, 2022). Pode surgir a partir de alterações nas estruturas do ácido desoxirribonucleico (DNA) das células gerando um desequilíbrio entre a proliferação e a apoptose celular, apresentando as características do processo tumorigênico que culminam em multiplicação celular desordenada, capacidade de metástase, ou seja, de se desprender e invadir outros tecidos, e são menos especializadas nas suas funções (INCA, 2022). As células tumorais apresentam as características de autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais anti-crescimento, evasão da apoptose, alto potencial de replicação, angiogênese, invasão tecidual, metástase, reprogramação do metabolismo celular e interromper a destruição imunológica (HANAHAN, 2022).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (OMS, 2016), o câncer é um importante problema de saúde pública, já que é uma das 20 principais causas de doença no mundo, com 244,6 bilhões de casos (MATTIUZZI; LIPPI, 2019). Dentre os tipos de câncer com maiores taxas de incidência e de prevalência, tem-se o câncer de mama, um dos cânceres mais comuns, com elevada taxa de incidência em todos os países (CLEGG *et al.*, 2009), estimando-se que ocorra 1,7 milhão de novos casos por ano, correspondendo a cerca de 25% de todos os tipos de câncer (FERLAY *et al.*, 2015).

O câncer de mama é uma doença que surge através de multiplicações anormais das células da mama, podendo desenvolver um tumor com potencial metastático (INCA, 2022), e é o mais comum no Brasil, depois do câncer de pele, sendo também o que causa mais morte em mulheres (INCA, 2022). Em 2022 foram estimados 66.280 novos casos e 17.825 mortes (INCA, 2022). Há vários tipos de câncer de mama, onde alguns se desenvolvem rapidamente e outros não, sendo importante a escala de classificação para avaliação do prognóstico e perfil terapêutico para uma melhor resposta dos pacientes (SILVA; RIUL, 2011).

Atualmente é possível distinguir os subtipos tumorais a partir de análises com técnicas de imuno-histoquímica ou microarranjo, onde os carcinomas mamários foram subdivididos em 5 grupos: luminal A, luminal B, superexpressão do HER2, basal e normal *breast-like* (VIEIRA *et al.*, 2007; HANKER *et al.*, 2020; LUKASIEWICZ *et al.*, 2021). Esses subtipos apresentam características diferenciais que permitem determinar o perfil de expressão, por receptores hormonais e padrões de expressão proteica (VIEIRA *et al.*, 2007; LUKASIEWICZ *et al.*, 2021). A grande importância de diferenciar e identificar os subtipos está relacionada aos casos que apresentam receptores de estrogênio negativos, pois apresentam padrões fenotípicos distintos,

tumores de perfil basal e tumores de superexpressão do HER2 e devem ser tratados com perfil fenotípico distintos comparado aos outros subtipos, esses apresentam comportamento clínico e biológicos diferentes (LUKASIEWICZ *et al.*, 2021). A avaliação do padrão molecular do câncer é importante também para prever a resposta a terapias específicas e qual vai ser o prognóstico da doença, bem como o microambiente envolvido na formação e na manutenção da neoplasia (INCA, 2019).

Neste cenário, de forma a complementar os esforços que buscam compreender o processo de desenvolvimento neoplásico, tem sido demonstrado que a inflamação pode ser um gatilho para o processo de tumorigênese, e que esta pode atuar na modulação do sistema imunológico e estimular o crescimento de células neoplásicas e não neoplásicas, assim como pode favorecer a ocorrência de metástase (HANAHAN; WEINBERG, 2000; PERCARIO *et al.*, 2021). Assim, dentro do microambiente tumoral, a inflamação é um importante parâmetro a ser avaliado (PERCARIO *et al.*, 2021). Sabendo que a inflamação pode modular o processo tumorigênico, é importante compreender melhor como tal processo atua no desenvolvimento, no prognóstico e na prevenção das neoplasias, podendo ser visto através da utilização de anti-inflamatórios (PERCARIO *et al.*, 2021).

Os anti-inflamatórios são utilizados para o alívio de dores e de inflamações causadas por uma grande variedade de estímulos em diferentes distúrbios clínicos (SCHAFER, 1995; BINDU *et al.*, 2020). O mecanismo de ação desses medicamentos varia de acordo com a classe, e envolve, dentre os mecanismos, a inibição da ciclooxigenase (COX), no caso dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), enzima que produz as prostaglandinas (PGs) (ISMAIL *et al.*, 2019). Estudos clínicos mostram que os AINEs apresentam atividade antitumoral (WADDELL; LOUGHRY, 1983; KUNE *et al.*, 2007), e que o uso a longo prazo reduz a incidência de desenvolvimento de câncer colorretal, esofágico, de mama e de pulmão (WANG; DUBOIS, 2006; ZHANG *et al.*, 2018). Outros trabalhos mostram que o uso de ibuprofeno e de piroxicam estavam associados a uma redução do risco de desenvolver câncer de mama e colorretal, indicando uma relação do uso de agentes anti-inflamatórios não esteroidais e a diminuição da incidência de câncer (CALALUCE *et al.*, 2000; SABICHI *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2018). Além disso, em um estudo publicado em 2007 mostrou que o uso de AINEs pode estar associado com a redução do risco de câncer de mama (KIRSH *et al.*, 2007).

Por outro lado, em uma análise de diferentes estudos anteriores a 2008, os autores não identificaram efeito benéfico no uso de ácido acetilsalicílico (AAS) no câncer, onde o uso prolongado desse medicamento não diminuiu o risco de desenvolver câncer de mama e não há registros promissores de que poderia conferir prevenção desse câncer (ZHANG *et al.*, 2008).

De acordo com os dados reunidos de Zappavigna e colaboradores (2020), os dados epidemiológicos que analisam a relação do uso de AINEs e o risco de câncer de pâncreas, próstata, bexiga e rim, apresentam resultados controversos e limitados. Isso pode ocorrer porque na maioria desses estudos epidemiológicos, as populações estudadas apresentam características diferentes, o que pode dificultar uma interpretação dos resultados, as correlações e a força de predição dos resultados (ZAPPAVIGNA *et al.*, 2020). Ainda neste sentido, uma meta-análise realizada em estudos que avaliaram mulheres submetidas a cirurgia de mama em uso perioperatório de AINEs promoveu diversos benefícios como, a redução da dor, de náuseas e de vômitos nos pacientes (KLIFTO *et al.*, 2021). Em outra meta-análise foi visto que o ácido acetilsalicílico pode reduzir o risco geral de câncer de mama, ao qual reduz o risco em mulheres pós-menopausa, tumores positivos para receptores hormonais e câncer de mama *in situ*, mas que estudos clínicos maiores e multicêntricos devem ser realizados para encontrar a faixa ideal de dose, a frequência e a duração do uso de AAS para explorar a melhor relação risco-benefício (MA *et al.*, 2021).

Assim, diante da importância da inflamação no microambiente tumoral e das informações, por vezes controversas sobre os benefícios associados ao uso de anti-inflamatórios no câncer de mama e devido à falta de padronização dos estudos, este trabalho teve como objetivo sistematizar as informações de estudos clínicos publicados nas bases de dados sobre os efeitos do uso de anti-inflamatórios no câncer de mama. Para tal, utilizou-se a estratégia PICO para pergunta de pesquisa: Pacientes com câncer de mama que utilizam anti-inflamatórios apresentam alguma melhora no prognóstico, cura ou prevenção do câncer de mama?

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Câncer

O termo câncer refere-se a mais de 100 tipos de doenças malignas e está associado ao significado de crescimento desordenado de células que têm a capacidade de invadir tecidos ou órgãos adjacentes (INCA, 2022). O câncer pode surgir a partir de mutações no DNA das células, onde suas características funcionais são alteradas, transformando-se em células neoplásicas (INCA, 2021). São agrupados de acordo com o órgão ou o tecido de origem e também com as características moleculares das células cancerígenas (KRIEGHOFF-HENNING *et al.*, 2017). A formação do câncer ocorre lentamente por um processo chamado de carcinogênese ou oncogênese, onde uma célula cancerosa prolifera dando origem a uma neoplasia, isso acontece, por exemplo, devido ao acúmulo de agentes pró-oncogênicos por um período de tempo (KRIEGHOFF-HENNING *et al.*, 2017; INCA, 2021). Esse processo é composto por três estágios: 1) a iniciação, onde há a modificação de alguns genes e uma “preparação” para as células geneticamente alteradas, ou seja, as células que estão geneticamente alteradas encontram-se iniciadas para a ação de um grupo de agentes que atuam no estágio de promoção; 2) a fase de promoção em que ocorre a ação de agentes oncopromotores, e por fim, 3) a fase de de progressão, onde ocorre a multiplicação descontrolada e irreversível das células que foram alteradas (INCA, 2021).

O câncer é um problema de saúde mundial e uma das principais causas de morte prematura em muitos países, com aproximadamente 14,1 milhões de novos casos diagnosticados apenas no ano de 2015 (FIOLET *et al.*, 2018). No ano de 2018, houve um aumento no número de novos casos no mundo, chegando a 18 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de óbitos (INCA, 2020). De acordo com as estimativas, o câncer de pulmão é o mais incidente no mundo, sendo responsável por cerca de 2,1 milhões de casos, seguido pelo câncer de mama (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhões) e próstata (1,3 milhões) (INCA, 2020). A incidência do número de casos é diferente entre os gêneros, para as mulheres, o câncer de mama é o mais incidente, respondendo por cerca de 24,2% do número de casos, seguido do câncer de cólon e reto (9,5%), de pulmão (8,4%) e de colo de útero (6,6%) (BRAY *et al.*, 2018; INCA, 2020). Já nos homens, o câncer de pulmão (14,5%) apresenta a maior incidência, seguido pelo de próstata (13,5%), de cólon e reto (10,9%), de estômago (7,2%) e de fígado (6,3%) (BRAY *et al.*, 2018).

Dada a importância e os riscos associados a ocorrência de câncer de mama, de acordo com o Instituto Nacional de câncer (INCA) (2022), a causa do câncer de mama está relacionada com diversos fatores e que o risco de desenvolver a doença aumenta com a idade, sendo maior a partir dos 50 anos de idade. Os fatores de risco, de uma forma geral, são associados a comportamentais e ambientais, como obesidade, sedentarismo, consumo de bebida alcoólica, relacionado também a história reprodutiva e hormonal, como primeira gravidez após os 30 anos e ter feito uso de contraceptivos orais por tempo prolongado, além de fatores genéticos como alterações nos genes BRCA1 e BRCA2 tem risco elevado de câncer de mama (INCA, 2022). Há como reduzir o risco do câncer de mama através da melhoria dos hábitos comportamentais e ambientais e fator de história reprodutiva, como a amamentação que tem sido relacionado como um fator protetor (INCA, 2022).

A principal manifestação que são sinais do câncer de mama é a presença de um nódulo endurecido, fixo e geralmente indolor, ao qual ocorre o surgimento em mais de 90% dos casos (SILVA; RIUL, 2011; INCA, 2022). Há outros sintomas como, alterações no mamilo, alterações na pele que reveste a mama avermelhada e com abaulamentos ou retrações com aspecto semelhante a casca de laranja e dor mamária (INCA, 2022). A presença de pequenos nódulos na região da axila ou pescoço, saída de líquidos de um dos mamilos também tem sido associada (SILVA; RIUL, 2011; INCA, 2022). Para a prevenção e controle do câncer de mama, além do autoexame das mamas pelas próprias mulheres, há os exames clínicos de rotina para o rastreamento e identificação do câncer antes dos sintomas surgirem, esse rastreamento é indicado para mulheres entre 50 a 69 anos, devendo ser realizada a cada dois anos (INCA, 2022).

O câncer de mama possui diversos prognósticos e classificação, que são importantes para traçar a terapêutica e demais informações relacionadas as condições do paciente. Dentre as classificações, tem-se o carcinoma ductal *in situ* (não invasivo), onde as células cancerígenas não invadiram a membrana basal subepitelial com chance de metástase nula (TOMLINSON-HANSEN *et al.*, 2022). Carcinoma ductal invasivo, o tipo mais comum dentre os demais, esse apresenta o perfil invasivo ao qual se inicia no ducto de leite, invadindo sua parede e podendo chegar ao tecido adiposo da mama e, por metástase, pode se espalhar por outras partes do corpo pelo sistema linfático e pela circulação sanguínea (CHEN *et al.*, 2021). Carcinoma lobular *in situ* tem origem nas glândulas produtoras de leite nas mamas e que não apresenta perfil invasivo no tecido mamário adjacente (AFONSO; BOUWMAN, 2008; WEN; BROGI, 2018). Carcinoma lobular invasivo também se origina nas glândulas produtoras de leite, mas com caráter invasivo (REED *et al.*, 2021). Tem-se ainda a Doença de Paget, que é caracterizada

pelo desenvolvimento da neoplasia com origem no tecido conjuntivo das mamas (aréolas e mamilos) (FILHO *et al.*, 2015). E por fim, o câncer de mama inflamatório, um tipo com características diferentes dos demais tipos, causado pelo bloqueio dos nódulos linfáticos e impedimento da drenagem apropriada das mamas, causando inchaço na mama (MENT *et al.*, 2018; ROSENBLUTH; OVERMOYER, 2019).

Dados mostram que a maioria dos cânceres surgem de etiologia complexa e multifatorial, podendo estar envolvidos fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida (MCTIERNAN *et al.*, 2019). Existem fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de neoplasias e quando o indivíduo é exposto de forma cumulativa a esses fatores, o risco de desenvolver a doença é maior (MENEZES *et al.*, 2013). Alguns fatores de risco como, o sedentarismo, o tabagismo e o etilismo são modificáveis, então campanhas que visem medidas de prevenção primária devem ter foco nesses fatores de risco modificáveis (*World Cancer Research Foundation e American Institute for Cancer Research*, 2007; BRAY *et al.*, 2012). Ainda neste sentido, de acordo com o *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*, as neoplasias mais comuns estão atreladas ao estilo de vida nos países desenvolvidos, sendo então uma importante ferramenta para a prevenção do desenvolvimento e para o diagnóstico precoce de neoplasias (FIOLET *et al.*, 2018)

O surgimento de cânceres vem sendo atrelado ainda ao aparecimento de infecções, de irritação crônica e de processos inflamatórios, pois o microambiente tumoral é caracterizado por apresentar mediadores e células inflamatórias que participam do processo de carcinogênese, favorecendo a proliferação, a sobrevivência e a migração celular (COUSSENS; WERB, 2002; MURATA, 2018). É estimado que as doenças infecciosas e a inflamação crônica respondam por cerca de 25% dos fatores que causam o câncer, isso porque durante o processo de inflamação crônica ocorrem a ativação de diversos fatores oncogênicos, como por exemplo, a ativação de células inflamatórias, onde os neutrófilos podem produzir espécies reativas de oxigênio/nitrogênio (ROS/RNS), assim como a secreção de proteases, de citocinas e de quimiocinas numa resposta inflamatória crônica (MURATA, 2018; ZHAO *et al.*, 2021). As espécies reativas, por exemplo, quando em abundância causam danos ao DNA contribuindo com o surgimento do câncer (MURATA, 2018; ZHAO *et al.*, 2021). Por fim, ocorre o processo de reparação tecidual que restabelece a homeostase (ZHAO *et al.*, 2021).

Em relação ao desenvolvimento geral do câncer, este processo pode ser extrínseco ou intrínseco. Na via extrínseca a neoplasia é causada por infecções bacterianas e virais, doenças autoimunes, obesidade, tabagismo, exposição ao amianto e pelo consumo excessivo de álcool (SINGH *et al.*, 2019). Enquanto que na via intrínseca é desencadeada por mutações que dão

início ao câncer e a progressão maligna por recrutamento e por ativação de células inflamatórias (SINGH *et al.*, 2019). Ambos sendo capazes de causar imunossupressão e de proporcionar um ambiente favorável para o desenvolvimento tumoral (AGGARWAL *et al.*, 2009; CERWENKA; LANIER, 2016).

Neste contexto, a inflamação tem sido associada a todos os estágios do desenvolvimento e da progressão maligna de vários tipos de câncer, assim como a inflamação crônica está associada a imunossupressão que desenvolve um microambiente favorável para a tumorigênese e o desenvolvimento de metástase (ZHAO *et al.*, 2021). Sabendo disso pode-se ter um direcionamento em relação à resposta inflamatória, representando uma estratégia interessante para prevenção ou para o tratamento do câncer (AGGARWAL *et al.*, 2006; SINGH *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2021).

2.2 Inflamação e câncer

Quando ocorre um dano tecidual, independente da fonte (por lesão física, lesão isquêmica, infecção, exposição a toxinas ou por outras causas), o corpo responde desencadeando um processo chamado de inflamação (MEDZHITOV, 2008; SINGH *et al.*, 2019). De modo geral, a inflamação é um processo que envolve ativação, recrutamento e ação de células da imunidade inata e adaptativa, um papel importante na defesa contra patógenos, onde a inflamação atua para reparo, regeneração e remodelação tecidual mantendo a homeostase (GRETEN; GRIVENNIKOV, 2019; SINGH *et al.*, 2019). A resposta é iniciada por reconhecimento através de macrófagos teciduais dos padrões moleculares associados a patógenos, ocorrendo a ativação de secreção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, aminas vasoativas, eicosanóides, aumentando a resposta imunológica (ZHAO *et al.*, 2021). Esses mediadores são responsáveis por aumentar a permeabilidade vascular, ocasionando no influxo de plasma e através de sinais químicos, ativação da migração de leucócitos (neutrófilos, monócitos, linfócitos e/ou eosinófilos) e de mastócitos e macrófagos teciduais (MEDZHITOV, 2008; ZHAO *et al.*, 2021). Essas células, no local que sinalizou um dano tecidual ou presença de patógenos, vão neutralizar substâncias nocivas, e na sequência irão sofrer apoptose e eliminação pelos macrófagos (MEDZHITOV, 2008; KONO *et al.*, 2008).

Durante o processo inflamatório diferentes mediadores são liberados, e contribuem ativamente na resposta inflamatória, como as aminas vasoativas (histamina e serotonina), peptídeos e eicosanóides (tromboxanos, leucotrienos e prostaglandinas (PG)) (ABDULKHALEQ *et al.*, 2018).

Em relação as ciclooxigenases (COX), são enzimas que estão envolvidas na síntese de prostinoides, como as prostaglandinas pró-inflamatórias e no metabolismo do ácido araquidônico, estando presente em duas isoformas principais, a COX-1 e COX-2 (ZHONG *et al.*, 2012). A COX-1 é expressa por um gene localizado no cromossomo 9 na maior parte das células humanas de mamíferos, como leucócitos, plaquetas, endotélio vascular, células do estômago, no prosencéfalo, epitélio uterino e renal, bem como em locais de inflamação (ZHONG *et al.*, 2012). A COX-1 formam os prostanoídes que são importantes para muitas funções fisiológicas, como a regulação plaquetária, assim como ações da prostaglandina E2 (PGE2) no estômago, controlando a secreção do suco gástrico com efeito vasodilatador induzindo a liberação de um muco viscoso com função de barreira protetora gástrica (NIGAM *et al.*, 2012; ABDULKHALEQ *et al.*, 2018). As prostaglandinas estão inteiramente ligadas na conservação do processo inflamatório, por aumento da permeabilidade vascular e auxiliando na função de outros mediadores inflamatórios, como serotonina e histamina, formando o vermelhidão por aumento do fluxo sanguíneo e exsudação de plasma na área de inflamação aguda, levando ao edema (JOHNSON, 2012; ZHAO *et al.*, 2021). A cascata do ácido araquidônico desempenha ainda importante papel na patogênese de vários tipos de cânceres, como o de mama, de fígado e de pulmão através de superexpressão de ciclooxigenase-2 e superprodução de prostaglandinas (JORDAN, 2008; ABDULKHALEQ *et al.*, 2018).

Sobre a isoforma COX-2, descoberta em 1991 (XIE *et al.*, 1991), é encontrada no cérebro, rins, placenta e útero, em resposta a estímulos inflamatórios sendo produzidas em altas concentrações, seguida de uma redução para os níveis basais quando o estímulo cessa (VRIES, 2006; CUI; JIA, 2021). Estudos tem mostrado que a COX-2 está envolvida, não apenas com processos inflamatórios, mas também com a oncogênese, onde sua superexpressão é observada em uma grande variedade de neoplasias, além de que as prostaglandinas produzidas por ela afetam processos importantes na carcinogênese, como a angiogênese, a invasão tecidual, a metástase e a apoptose (VRIES, 2006). Tem sido descrito, que a COX-2, isoenzima da COX, é associada a múltiplos efeitos pró-carcinogênicos por gerar elevados níveis de prostanoídes como a prostaglandina E2 (PGE2) (DANNENBERG *et al.*, 2005; GORADEL *et al.*, 2018). Ela é expressa em sítios tumorigênicos na maioria dos tipos de cânceres, como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, colangiocarcinoma e carcinoma endometrial (DANNENBERG *et al.*, 2005; GORADEL *et al.*, 2018; GURRAM *et al.*, 2018; RAJ *et al.*, 2018). Essa superexpressão ocorre por causa da desregulação do controle sobre os níveis transcricionais ou pós-transcricionais da COX-2, sendo então um marcador promissor para a identificação de tumor em células normais (GORADEL *et al.*, 2018). Assim, a

inflamação está associada a carcinogênese através de um microambiente inflamatório, sendo a COX-2 uma importante enzima que atua como pró-inflamatória e está super expressa nos locais de inflamação, levando a um *feedback* positivo recíproco entre COX-2 e os mediadores inflamatórios, onde um induz o outro e contribuem com a formação de um microambiente favorável ao crescimento das células tumorais (GORADEL *et al.*, 2018).

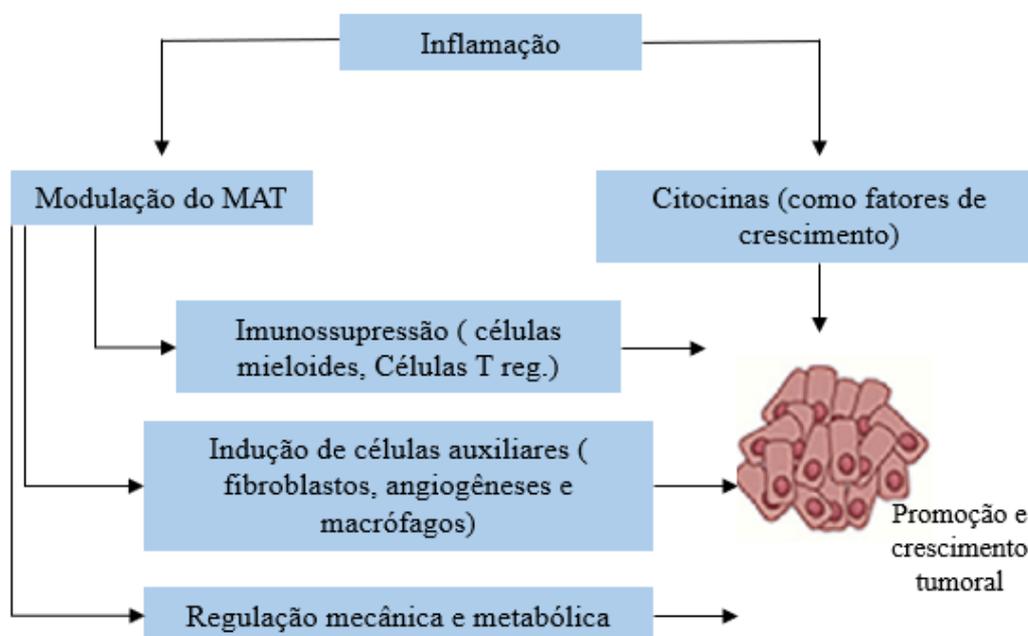
Tem-se ainda a COX-3, uma variante da COX-1, inibida por analgésicos antipiréticos com fraca inibição da COX-1 e COX-2, como por exemplo diclofenaco e ibuprofeno (BOTTING; AYOUB, 2005; RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011). Outras características importantes da COX-3 é sua localização, sendo mais abundante no coração e no córtex cerebral, onde estudos *in vitro* mostram que a COX-3 é mais sensível à inibição pelo acetaminofeno e muito mais sensível ao diclofenaco, indometacina, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico em relação a COX-1 e 2 (BAZAN; FLOWER, 2002). Além disso, as suas funções estão associadas a sensação de dor e tem pouco envolvimento com a inflamação (BAZAN; FLOWER, 2002; RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011).

No contexto da fisiopatologia do câncer, o processo inflamatório tem um papel de destaque, contribuindo para um microambiente que favorece a proliferação das células neoplásicas (KIM *et al.*, 2011; ZHAO *et al.*, 2021). Assim, há uma forte ligação entre a inflamação e a carcinogênese, tendo sido identificado por Virchow em 1863, que foi o primeiro a discutir a presença de um infiltrado linforreticular no local da neoplasia (BALKWILL; MANTOVANI, 2001; KIM *et al.*, 2011). Historicamente, esta observação foi sendo confirmada ao longo das décadas seguintes, e ainda em 1925, Burrill Bernard Crohn, mostrou a ligação entre a inflamação crônica e o desenvolvimento de câncer de cólon (CROHN; ROSENBERG, 1925).

Quando a inflamação é crônica ou persistente ela pode ser ainda mais prejudicial e contribuir para o desenvolvimento de doenças, como por exemplo, doenças cardiovasculares, artrite, doença de Alzheimer, doenças pulmonares e autoimunes (AGGARWAL *et al.*, 2006; KUNNUMAKKARA *et al.*, 2018). Além disso, infecções persistentes podem induzir à inflamação crônica, através de danos ao DNA por surgimento de espécies reativas de oxigênio, danos estes que podem resultar em alterações genômicas, como mutações, deleções ou rearranjos do DNA (COUSSENS; WERB, 2002; KARIN, 2006; KUNNUMAKKARA *et al.*, 2018). Na resposta inflamatória crônica os mecanismos controlados para interrompê-la falham (SINGH *et al.*, 2019), propiciando um ambiente favorável para o surgimento de neoplasias, sendo encontradas células como, macrófagos e leucócitos, e de altos níveis de espécies reativas de oxigênio e outros mediadores pró-inflamatórios liberados por estas células (MAEDA;

AKAIKE, 1998; SINGH *et al.*, 2019). Dentre os mediadores liberados pelas células, tem-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o fator inibidor da migração de macrófagos, que estimulam a progressão tumoral, interferem nas vias p53 e na proteína supressora de tumor de retinoblastoma (Rb-E2F), contribuindo com o desenvolvimento de neoplasias (POLLARD, 2004; ZAPPAVIGNA *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021), e juntos com os produtos da degradação tecidual, recrutam monócitos circulantes estimulando a diferenciação em macrófagos, que produzem mais fatores angiogênicos, liberação de proteases e de fatores de crescimento, resultando em um microambiente propício a estímulos à migração, à sobrevivência e à proliferação das células epiteliais do local, reforçando a contribuição com um microambiente que induz transformação neoplásica e potencializa a progressão de cânceres (LIN *et al.*, 2001; COUSSENS; WERB, 2002; POLLARD, 2004; ZHAO *et al.*, 2021) (Figura 1, p. 21).

Figura 1 - Esquemática da relação entre a inflamação e o desenvolvimento tumoral.



A inflamação faz parte da modulação do microambiente tumoral, onde através de células imunossupressivas, indução de células auxiliares e por regulação mecânica e metabólica, estão associadas a promoção e crescimento tumoral. MAT: Microambiente tumoral; T reg: Células T regulatórias. Fonte: Modificado de Greten; Grivennikov, 2019.

Agentes pró-inflamatórios e carcinogênicos podem ativar ainda o fator nuclear kappa B (NF- κ B), que tem capacidade de se ligar em sequências específicas do DNA no núcleo da célula e levar a produção de enzimas pró inflamatórias, como a ciclooxigenase (AZER *et al.*, 2013). A COX ou PGH2 sintase são as enzima que catalisam as duas primeiras etapas da biossíntese das prostaglandinas por meio do substrato ácido araquidônico (VANE *et al.*, 1998).

As COX-1 e COX-2, são os principais alvos dos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno, e os inibidores de maior seletividade para a COX-2, como celecoxibe (Celebrex®) e rofecoxibe (Vioxx®), além de estarem envolvidos em patologias, como trombose, inflamação, dor e febre, doença de Alzheimer, estão presentes em vários tipos de cânceres (SMITH *et al.*, 2000).

Assim, de forma geral, tem sido descrito que a inflamação está associada a etapas do desenvolvimento do câncer, como na transformação celular, na sobrevivência, na proliferação, na invasão, na angiogênese e na metástase (MANTOVANI, 2005; SINGH *et al.*, 2019), com o papel de diferentes mediadores dessa resposta sinalizados como importantes na progressão de diferentes neoplasias. Por isso, estudar o comportamento de substâncias usadas no tratamento da inflamação é importante, podendo ser uma forma de controlar a carcinogênese, bem como contribuir com uma melhor terapêutica em pacientes com câncer.

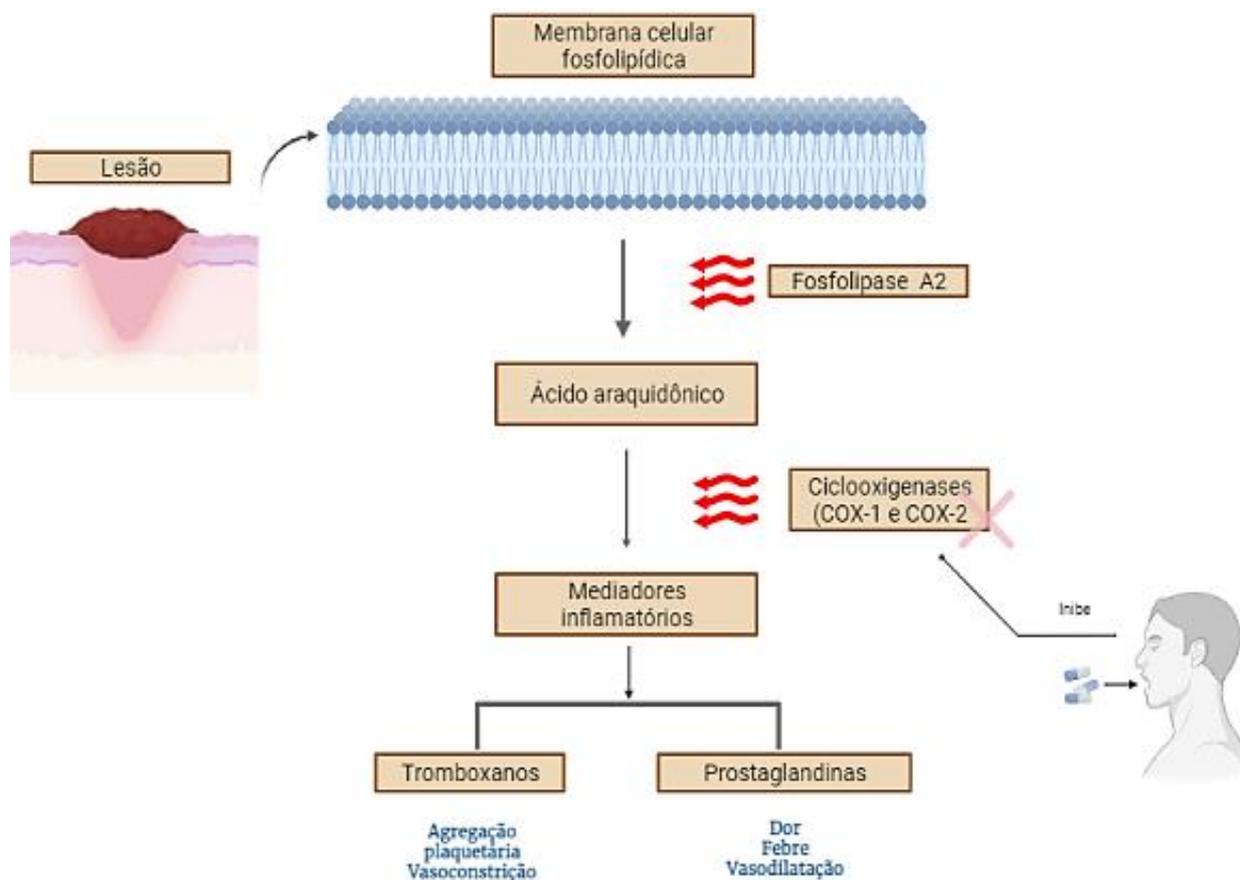
2.3 Anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios (AI) são medicamentos amplamente utilizados em todo o mundo, sendo comumente usados para tratar a febre, a dor e a inflamação, principalmente, em doenças como artrite reumatoide, osteoartrite e inflamações gerais agudas e crônicas (BINDU *et al.*, 2020).

Antes mesmo do desenvolvimento de métodos científicos como se conhece atualmente, por volta de 500 a.C., Hipócrates escreveu que as folhas e a casca obtidas da espécie do salgueiro (*Salix alba*) apresentavam um potencial para a cura da dor e da febre (BINDU *et al.*, 2020). No entanto, foi apenas em 1830 que a farmacêutica Bayer apresentou ao mercado o medicamento ácido acetilsalicílico, sendo a sua base inicialmente identificada e isolada da espécie *Salix alba*, e formada de forma sintética pela acetilação chegando ao ácido acetilsalicílico (AAS) surgindo o primeiro anti-inflamatório introduzido no mercado no ano de 1899 sob o nome de ácido acetilsalicílico (VANE; BOTTING, 1998; ROBERTS; MORROW, 2001; BINDU *et al.*, 2020).

Há 3 subclasses de anti-inflamatórios clássicos: os não esteroides (AINEs), os seletivos para COX-2 (coxibes) e os anti-inflamatórios esteroides (glicocorticoides - GC) (BACCHI *et al.*, 2012). De uma maneira geral, muitos dos seus efeitos se dá por inibição de prostanoídes, derivados do ácido araquidônico (AA), e outros mediadores inflamatórios (Figura 2, p. 23) (BACCHI *et al.*, 2012).

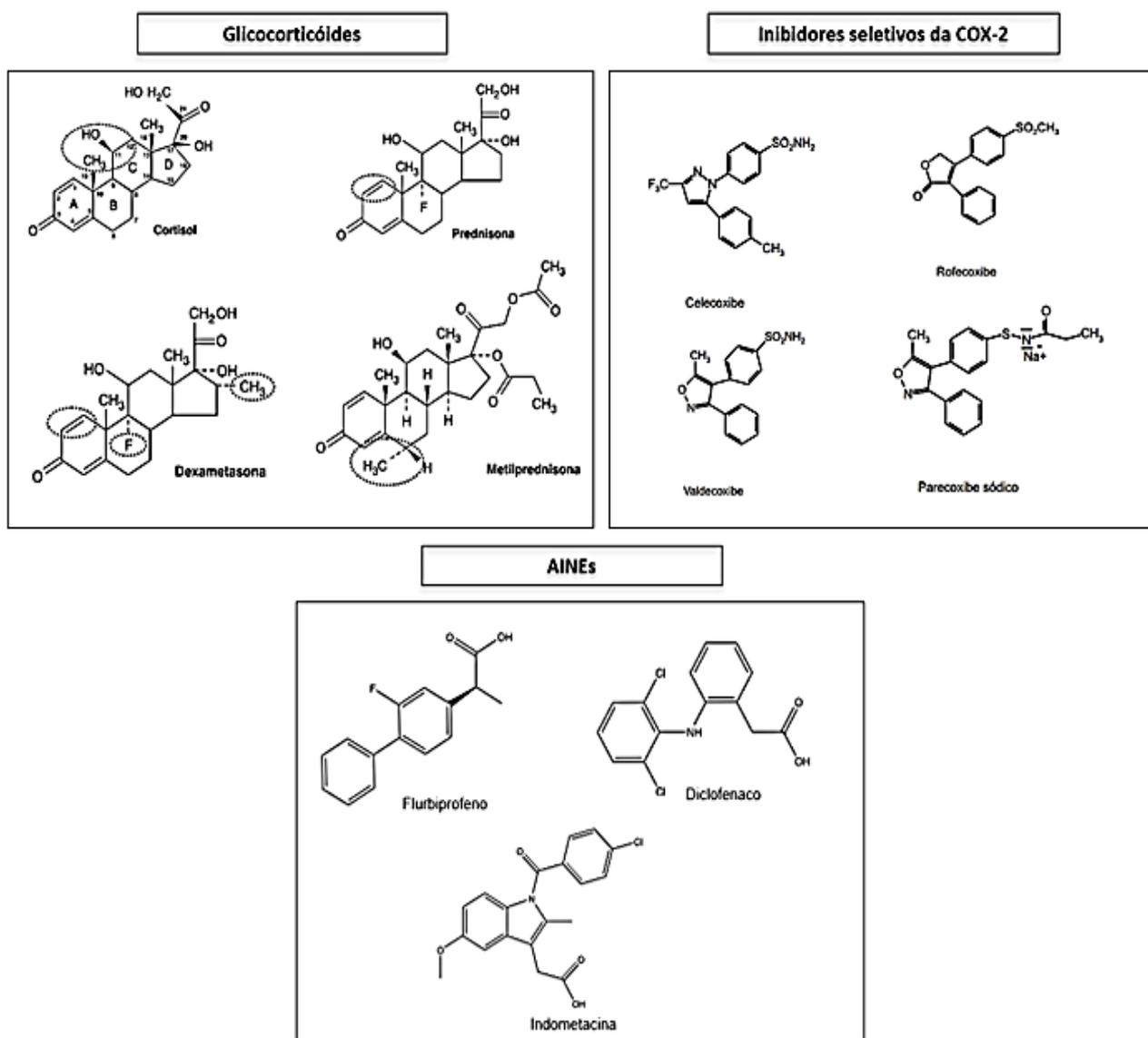
Figura 2 – Esquemática do mecanismo de ação dos anti-inflamatórios.



As ciclooxigenases fazem parte da liberação de mediadores inflamatórios, por isso quando um anti-inflamatório é utilizado, as suas moléculas vão competir com as enzimas, onde vão preencher seus receptores e impedir a ação sobre o ácido araquidônico, impedindo a formação da prostaglandina que atua nos sintomas de dor e febre e então controlando a inflamação. Fonte: Adaptado de Pedroso; Batista, 2017. Criado em Biorender.com.

Os inibidores seletivos para COX-2 são quimicamente caracterizados como bezeno sulfonamida, é um composto pirazol substituído por diaril, e tem uma ação inibidora específica para COX-2, sendo desenvolvidos com o objetivo de manter a eficácia dos representantes não seletivos, evitando a lesão de sítios gástricos e renais (SAXENA *et al.*, 2019). Já os GC são derivados de hormônios análogos ao cortisol (BACCHI *et al.*, 2012) (Figura 3, p.24).

Figura 3 – Esquematização das estruturas químicas de anti-inflamatórios.



AINES: Anti-inflamatórios não esteroidais. Fonte: Adaptado de Longui, 2007; Carvalho *et al.*, 2004; Magalhães; Corrêa, 2012.

Além disso, os AI possuem semelhanças físico-químicas, ou seja, ácidos fracos lipossolúveis, mas que tem propriedades farmacocinéticas diferentes. Onde também se nota diferenças em relação ao tempo de meia-vida, variando entre “curta ação” (ibuprofeno, diclofenaco) e “ação prolongada” (celecoxibe, naproxeno) (DAY *et al.*, 1988; BACCHI *et al.*, 2012).

Com o avanço dos estudos na área de Farmacologia, tem-se agregado os AI não esteroidais, tem-se classificado esses medicamentos de acordo com a seletividade em inibir as enzimas ciclooxigenase/prostaglandina-endoperóxido sintase (PGHS), alvos principais desses medicamentos (BINDU *et al.*, 2020). Assim, em relação à seletividade à COX, os AI são

divididos em 4 grupos: grupo 1 são os AINEs poucos seletivos que inibem totalmente COX-1 e COX-2 (ibuprofeno, diclofenaco, ácido acetilsalicílico, piroxicam e naproxeno); o grupo 2 são os capazes de inibir a COX-1 e a COX-2 com seletividade preferencial em COX-2 (celecoxibe, meloxicam, nimesulida e etodolaco); o grupo 3 inibem fortemente a COX-2 e fracamente a COX-1 (rofecoxibe e NS-398) e o grupo 4 são os inibidores fracos de COX-1 e COX-2 (salicilato de sódio e nabumetona) (BACCHI *et al.*, 2012).

Ainda em relação a seletividade sobre a inibição das isoformas da COX, em 2002, foi descrita a COX-3 em cérebro de cão, uma enzima variante da COX-1, que difere das outras duas por ser sensível a inibição com paracetamol (acetaminofeno) produzindo analgesia (BACCHI *et al.*, 2012). Outros AINEs, como o diclofenaco e o ibuprofeno, também são capazes de inibir a COX-3 (BOTTING, 2003; BOTTING; AYOUB, 2005).

Em relação ao seu mecanismo de ação, em 1971, Vane e Piper, descreveram que os AINEs exercem efeitos inibindo a biossíntese de prostaglandinas (PGs) e de prostanóides, através da inibição das enzimas ciclooxigenases (VANE; PIPER, 1971; CONAGHAN, 2012; PATRIGNANI; PATRONO, 2014). As PGs e os prostanoides são mediadores inflamatórios derivados do ácido araquidônico, que são formados a partir da conversão do AA pelas isoenzimas da COX (HARIRFOROOSH; JAMALI, 2009). No primeiro momento, o AA é convertido em PGG₂ em seguida a enzima peroxidase metaboliza PGG₂ em PGH₂, que são convertidos em isomerases específicas de tecido em prostanoides primários e também PGD₂, PGE₂, PGF-2 α , PGI₂ e tromboxano A₂ (HARIRFOROOSH *et al.*, 2009). Assim, os efeitos dos AINEs ocorrem pela inibição da enzima COX que bloqueiam a formação de PG e, por consequência, dos outros compostos da cascata, sendo, em especial, os efeitos analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios dados pela redução na produção de PGE₂ e PGEI₂ (HARIRFOROOSH *et al.*, 2009).

Os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (coxibes) são anti-inflamatórios não-esteróides desenvolvidos a partir do programa Searle Monsanto, onde foi observado a sua seletividade para COX-2 *in vitro* (ISAKSON *et al.*, 2001; FLOWER, 2003). Outros estudos em humanos confirmaram que esta subclasse apresenta eficácia no tratamento de osteoartrite, artrite reumatoide e dor pós-cirúrgica quando comparada a placebo ou com outros AINEs (FLOWER, 2003). Esses medicamentos, diferentes das outras classes, mostrou ter incidência reduzida de efeitos colaterais plaquetários e gastrointestinais, assim nos anos 2000, o celecoxibe foi licenciado no Reino Unido para o tratamento de osteoartrite e de artrite reumatoide (FLOWER, 2003; SANTILI *et al.*, 2016). Os coxibes foram desenvolvidos com o objetivo de manter a eficácia que os não-seletivos apresentam, mas com a capacidade de não

lesar sítios renais e gástricos, sendo essa vantagem explicada por meio do potencial de inativar seletivamente ciclooxigenase induzível (COX-2) em condições inflamatórias, sendo a responsável por induzir a síntese de PGs no sítio de inflamação (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004). Os coxibes mais utilizados são: meloxicam, nimesulida, etodolaco, celecoxibe, rofecoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, etoricoxibe (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004; SANTILI *et al.*, 2016). Em contrapartida, a comunidade científica identificou que o rofecoxibe apresentou potenciais riscos cardiovasculares, onde um estudo comparou ambos os grupos que revelou um aumento significativo de 5 vezes na incidência de infarto do miocárdio no grupo rofecoxibe (FITZGERALD, 2003; DOGNE *et al.*, 2006).

Como terceira subclasse química dos AI, os corticosteroides apresentam efeitos anti-inflamatórios e imunorreguladores, devido a ativação do receptor de glicocorticóide (GR, NR3C1), membro da família de receptores nucleares, que é clivado em diferentes subtipos no processo de formação através da transrepressão do monômero GR, processo que inibe o fator nuclear NF- κ B e o AP1, fatores essenciais na resposta inflamatória (YANG *et al.*, 2021).

Dentre os corticosteroides, tem-se os glicocorticoides (GC) e os mineralocorticoides (NEILSEN; KAYE, 2014; VAN DER GOES *et al.*, 2014). Os mineralocorticoides regulam os níveis de sódio e água no corpo, enquanto que os glicocorticoides apresentam um papel de regular o metabolismo e a inflamação (NEILSEN; KAYE, 2014). Os GC são hormônios essenciais do estresse que se ligam a receptores desempenhando um papel importante nos processos fundamentais, como homeostase metabólica, cognição, saúde mental, proliferação celular, desenvolvimento, reprodução e inflamação (RHEN; CIDLOWSKI, 2005; SCHERHOLZ *et al.*, 2019). Esses hormônios apresentam ações anti-inflamatórias e imunossupressoras, sendo então utilizados como medicamentos prescritos para diversas condições autoimunes, inflamatórias e alérgicas, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso, doença inflamatória intestinal, assim como rejeição de transplantes e asma (VANDEWALLE *et al.*, 2017). Os GC sintéticos são uma classe de agentes farmacológicos importantes utilizados para aumentar ou substituir propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras e ações fisiológicas dos glicocorticóides endógenos (SCHERHOLZ *et al.*, 2019).

O uso dessa subclasse, no entanto, é bastante limitada devido aos efeitos colaterais, que podem ser endócrinos, neuropsiquiátricos, gastrointestinais, musculoesqueléticos, cardiovasculares, dermatológicos, oculares ou imunológicos, como osteoporose, hiperglicemia, resistência à insulina, deposição de gordura, hipertensão e atrofia muscular (ORAY *et al.*, 2016; VANDEWALLE *et al.*, 2017). Exemplos da classe dos GC mais prescritos

atualmente são: prednisolona, fluticasona, budesonida e dexametasona (ADCOCK; MUMBY, 2016). Dentro do contexto da relação entre a resposta inflamatória e o desenvolvimento de neoplasias, tem sido descrito que os AINEs apresentam atividade antitumoral (WADDELL *et al.*, 1983 ; KUNE *et al.*, 2007), e que o uso a longo prazo desta classe de medicamentos pode reduzir a incidência de cânceres colorretal, esofágico, mama e pulmão (WANG; DUBOIS, 2006). Revisões de literatura de estudos experimentais com animais e estudos clínicos mais antigas mostraram que os anti-inflamatórios não esteroidais são promissores como fármacos anticancerígenos, através de estimular a apoptose e inibir a angiogênese, que são mecanismos que auxiliam na diminuição da transformação maligna e no crescimento de neoplasias (TAKETO, 1998; JANNE, 2000; THUN *et al.*, 2002). Outros estudos epidemiológicos (com humanos) mostraram que usuários a longo prazo de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs tem um risco menor de desenvolver pólipos adenomatosos colorretais e câncer colorretal do que os não usuários (ISOMAKI *et al.*, 1978; HOWE *et al.*, 2001; THUN *et al.*, 2002). Corroborando com estes achados, outros estudos epidemiológicos mostraram que o uso prolongado de AINEs está associado com menor incidência ou mortes por diversos tipos de cânceres, como de neoplasias de esôfago (THUN *et al.*, 2002), estômago (THUN *et al.*, 1993; THUN *et al.*, 2002), mama (GRIDLEY *et al.*, 1993, PAGANINI-HILL *et al.*, 1989; KHUDER; MUTGI; 2001; THUN *et al.*, 2002), pulmão (THUN *et al.*, 1993; THUN *et al.*, 2002), próstata (THUN *et al.*, 1993; NORRISH *et al.*, 1998; THUN *et al.*, 2002), bexiga urinária (THUN *et al.*, 1993; THUN *et al.*, 2002) e ovário (CRAMER *et al.*, 1998) (THUN *et al.*, 2002). Vários estudos experimentais, epidemiológicos e clínicos sugerem que os AINEs, particularmente os seletivos de COX-2, são promissores como agentes anticancerígenos (THUN *et al.*, 2002). Além disso, um estudo *in vitro* mostraram que alguns AIs foram capazes de inibir a progressão tumoral por influenciar no microambiente inflamatório tumoral (DE GROOT *et al.*, 2007). Estudo *in vitro* mostrou que o direcionamento genético ao eixo COX-2/PGE2 em células cancerígenas, há um maior controle espontâneo da neoplasia fazendo com que mude o microambiente tumoral e permissivo a respostas de bloqueio do ponto de controle imunológico, além disso os estudos mostram também que direcionar terapêuticamente COX-2/PGE2 melhora a eficácia da imunoterapia (PELLY *et al.*, 2021).

2.4 Câncer de mama e o uso anti-inflamatórios

É sabido que o câncer de mama é um importante problema de saúde pública e que apesar dos métodos de diagnóstico e de tratamento, apresenta uma elevada incidência e taxa de mortalidade em todo o mundo (VERONESI *et al.*, 2005; AZAMJAH *et al.*, 2019). No ano de 2002, por exemplo, registrou-se 410.712 mortes no mundo causadas por essa condição (VERONESI *et al.*, 2005). Dados de 2012 mostram que o câncer de mama foi o segundo tipo de neoplasia mais diagnosticada no mundo, ocorre com mais frequência entre as mulheres, correspondendo a cerca de 90 a 95% dos casos, e a sua ocorrência está relacionada a fatores ambientais e ao estilo de vida adotado pelos pacientes (KOLAK *et al.*, 2017). Dados atuais de *World Cancer Research Fund International*, houve mais de 2,26 milhões de novos casos de câncer de mama em mulheres em 2020. Estudos mostraram que em 2040 os autores preveram o câncer de mama aumentará para mais de 3 milhões de novos casos por ano (aumento de 40%) e mais de 1 milhão de mortes por ano (aumento de 50%) (ARNOLD *et al.*, 2022).

Além dos fatores induzidos, fatores genéticos e ambientais contribuem em conjunto para aumentar o risco de morbidade no câncer de mama. Os fatores ambientais mais comumente descritos são: a radiação, a terapia hormonal, os fatores dietéticos, a obesidade, o álcool, a falta de atividade física, já os fatores genéticos incluem a idade e a ocorrência de câncer na família (KOLAK *et al.*, 2017). As estratégias de prevenção contra o câncer podem ser divididas em primárias e secundárias. As primárias consistem em eliminar a causa da agressão e aumentar a efetividade do sistema imunológico por meio de melhorias na dieta, diminuir os riscos de ocorrência de obesidade, estimular a prática de atividade física, enquanto que a prevenção secundária é dada através do diagnóstico precoce, que pode impedir ou prevenir o desenvolvimento de neoplasia maligna, por meio de mamografia, de ressonância magnética (RM) e do auto exame da mama (ASM) (KOLAK *et al.*, 2017).

A biologia do câncer de mama (CM) é baseada em características moleculares e histológicas, sendo categorizado em grupos a depender dos receptores que expressam, a saber: receptor de estrógeno (ER+) ou receptor de progesterona (PR+), receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2+) e triplo negativo (ER-PR-HER2-) (BARZAMAN *et al.*, 2020). Como tratamento para o CM são utilizadas diferentes estratégias, a depender de qual grupo citado acima pertence, do estadiamento da doença e das condições do paciente (idade, *status* de menopausa, comorbidades e preferências), então divididos em: local, onde é feito a cirurgia e a radioterapia (com reconstrução mamária) e o tratamento sistêmico com a quimioterapia, terapia biológica e hormonioterapia, por medicamentos, como o tamoxifeno que

bloqueia o receptor de estrógeno, o letrozol, anastrozol e exemestano que são inibidores da aromatase, que impedem a produção de hormônios pelo ovário, por exemplo (REINERT; BARRIOS, 2015; INCA, 2021).

Tem sido descrito que níveis elevados de prostaglandinas estão associados a comportamentos clinicamente agressivos de câncer de mama, apontando que níveis elevados de PGE2 e PGF estão associados ao prognóstico negativo das pacientes (BENNETT *et al.*, 1979; ROLLAND *et al.*, 1980; FULTON *et al.*, 1982; HOWE, 2007; YIN *et al.*, 2016). Foi observado que a superexpressão de COX-2 em cerca de 40% dos casos de carcinoma invasivo de mama e em tumores *in situ* de carcinoma ductal pré-invasivo (HOWE, 2007). Além disso, a síntese de prostaglandina E2 por células mononucleares do baço dos ratos não tratados aumentou conforme o teor de gordura da dieta aumentou, sendo que os animais tratados com indometacina apresentaram inibição da síntese de PGE2 (KOLLMORGEN *et al.*, 1983). Dados mais recentes, em estudos conduzidos por Yin e colaboradores (2016), mostraram que o sulindaco (60 mg/kg por 14 dias), um anti-inflamatório não esteroide, diminuiu o volume tumoral do modelo de câncer de mama murino (4T1), além de apresentar uma sobrevida prolongada em relação ao grupo tratado com veículo. Além disso, foi visto que o sulindaco diminuiu o influxo de macrófagos no microambiente tumoral, reduz a vascularização do tumor e reduz fatores inflamatórios e imunossupressores (YIN *et al.*, 2016).

Dados de Zappavigna (2020) mostram que alguns AI, como o sulindaco, a dexametasona, o celecoxibe, o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico mostraram efeito preventivo para o desenvolvimento de câncer de mama. O estudo com dexametasona foi realizado para determinar os efeitos do pré-tratamento na atividade anticancerígena da adriamicina, um tratamento de quimioterapia intravenosa que inibe o crescimento e a disseminação das células cancerígenas no organismo em um modelo singênico de câncer de mama e, foi visto cinco novas descobertas em relação ao uso de dexametasona, como o aumento do efeito terapêutico da adriamicina induzindo inibição do crescimento tumoral, aumento o acúmulo de adriamicina tumoral, modulação da expressão de citocinas produzidas pelo tumor, aumentando TNF-alfa e diminuindo a expressão de IL-1beta e VEGF e potencializa os efeitos da adriamicina na indução da apoptose e inibição da proliferação celular (WANG *et al.*, 2007). Para o sulindaco, foi revelado mecanismo imunológicos ao qual teve eficácia substancial como agente único contra o câncer de mama murino 4T1 e prolongou a sobrevida de camundongos portadores de tumor, além de reduzir significativamente o recrutamento de macrófagos M2, inflamação relacionada ao câncer e a angiogênese tumoral (YIN *et al.*, 2016). Em um estudo multicêntrico, os autores analisaram dados do estudo observacional prospectivo

da *Women's Health Initiative*, ao qual examinaram os efeitos do uso regular de ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e outros AINEs por risco relativo, onde foi visto resultados que de esse risco relativo foi reduzido com o uso prolongado de AINEs, sendo o ibuprofeno mais efetivo do que AAS, sugerindo que o uso desses podem ter efeito quimiopreventivo significativo contra o desenvolvimento de câncer de mama (HARRIS *et al.*, 2003). Fabi e colaboradores (2007) realizaram um estudo clínico de fase II para determinar a atividade e a segurança da combinação do inibidor de COX-2 celecoxibe com capecitabina, um agente citostático que interrompe o crescimento das células cancerígenas em pacientes com câncer de mama metastático pré-tratados com antraciclinas e/ou taxanos. Foi visto que 20 pacientes (de 42) obtiveram benefício clínico e o tratamento foi bem tolerado, concluindo que a combinação de capecitabina e celecoxibe é ativa e segura em pacientes com câncer de mama metastático muito avançado e essa associação resultou em toxicidade menor do que a esperada comparando com o grupo em uso de capecitabina como agente único no tratamento (FABI *et al.*, 2007). Esses 4 estudos foram direcionados para neoplasia mamária e reunidos em uma revisão por Zappavigna (2020), onde organizou qual medicamento foi usado e qual efeito foi observado. Foi constatado o efeito preventivo no desenvolvimento de câncer de mama por uso de ácido acetilsalicílico e de ibuprofeno (HARRIS *et al.*, 2003), com o uso de celecoxibe (FABI *et al.*, 2007), e dexametasona (WANG *et al.*, 2007) e sulindaco (YIN *et al.*, 2016).

Em contrapartida, em um ensaio clínico randomizado, foi demonstrado que o uso de ácido acetilsalicílico em doses baixas não mostrou efeitos no risco de câncer de mama, ainda que o uso prolongado desse medicamento não diminuiu o risco de desenvolver câncer de mama e não obtiveram registros promissores de que poderia conferir prevenção desse câncer, os autores não forneceram suporte para o uso de ácido acetilsalicílico em baixa dose como agente quimioterápico para o câncer de mama (ZHANG *et al.*, 2008).

Outros estudos mostraram que os inibidores seletivos de COX-2 são eficazes na supressão da tumorigênese experimental, assim como ensaios clínicos randomizados relataram que os coxibes reduzem significativamente a incidência de adenomas colorretais em humanos (HOWE *et al.*, 2007). A superexpressão de COX-2 leva à formação de tumores em modelos de roedores de câncer intestinal, mama e pele, dados substanciais apoiam a COX-2 como um alvo para anticancerígeno (HOWE *et al.*, 2007). Entretanto, o uso crônico de inibidores seletivos de COX-2 tem sido atrelado ao aumento do risco de desenvolver problemas cardiovasculares, logo é sugerido que devem ser realizados mais estudos para que realmente seja seguro o uso de inibidores seletivos de COX-2 para o tratamento de câncer (BRESALIER *et al.*, 2005; HOWE *et al.*, 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Sistematizar as informações disponíveis em bases de dados sobre o uso de anti-inflamatórios no desenvolvimento, no prognóstico e no agravamento de câncer de mama.

3.2 Objetivos específicos

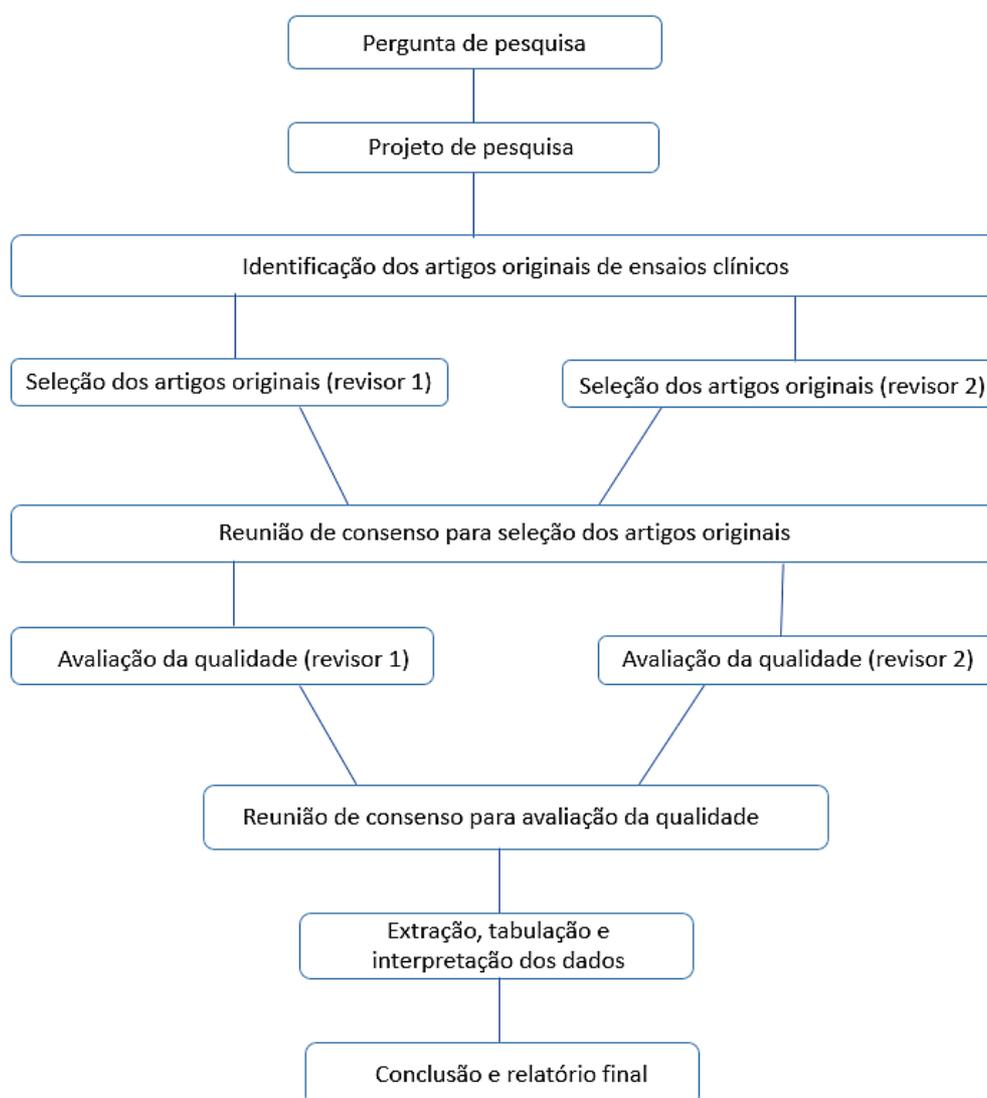
- Identificar os anti-inflamatórios que já foram descritos associados a efeitos no câncer de mama.
- Identificar a influência do uso de anti-inflamatórios no câncer de mama.
- Sintetizar as metodologias descritas nesses estudos que associam o uso de anti-inflamatórios ao câncer de mama.
- Avaliar o grau de evidência do uso de anti-inflamatórios no prognóstico do câncer de mama.
- Realizar a análise da qualidade e heterogeneidade dos estudos.

4 METODOLOGIA

4.1 Princípios éticos e tipo de estudo

Por se tratar de uma pesquisa e análise de dados secundários de artigos originais disponíveis na literatura, segundo a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), não se faz necessário aprovação do projeto por parte do Comitê de Ética (BRASIL, 2016). Foi utilizado a revisão sistemática como método da pesquisa de ensaios clínicos sobre a relação do uso de anti-inflamatórios e câncer de mama, como apresentado na figura 4.

Figura 4 - Fluxograma do delineamento experimental utilizado para a condução deste trabalho.



4.2 Delineamento das bases de dados

A busca na literatura foi realizada no período entre 13 de dezembro de 2021 e 23 de dezembro de 2022, através da busca de ensaios clínicos nas bases de dados: PubMed, Science Direct, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Cochrane.

4.3 Estratégia de busca

A estratégia de busca deu-se com a utilização das palavras-chave e seus sinônimos: “*breast cancer*”, “*antiinflammatory*”, “*antiinflammatory drug*”, “*clinical trials*” e “*prevention*”. Para melhorar a busca, foram utilizadas estratégias com uso de Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) e os caracteres booleanos. Os DeCs utilizados para melhorar as buscas foram sinônimos para: “*breast cancer*”, “*antiinflammatory*”, “*prevention*”, como: “*carcinoma in situ*”, “*antiinflammatory agents*” e “*Non-Steroidal Anti-Inflammatory*”. Os caracteres booleanos foi o termo “AND”, e foi utilizado junto aos parênteses para restringir a busca, ficando dessa maneira: (*antiinflammatory drug AND prevention AND breast cancer*). A estruturação da estratégia de busca foi feita usando o formato PICO (PICO QUESTION) (AKOBENG, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). No primeiro momento, foram observados os títulos e os resumos dos trabalhos resultantes da aplicação da estratégia de busca, e após a triagem inicial, artigos na íntegra foram acessados para análise dos critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), para posterior análise dos artigos selecionados. Os detalhes da pesquisa nos bancos de dados estão listados na tabela 1.

Tabela 1 - Detalhes da pesquisa nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca
BVS	(<i>antiinflammatory AND prevention AND breast cancer</i>) AND (<i>fulltext:("1") AND la:("en") AND type:("article")</i>)
Cochrane	(<i>antiinflammatory AND prevention AND breast cancer</i>)
Pubmed	(<i>antiinflammatory AND prevention AND breast cancer</i>)
Science direct	(<i>antiinflammatory AND prevention AND breast cancer</i>)

A busca foi limitada a artigos em inglês, mas sem restrição de período de publicação. A busca foi realizada por dois revisores independentes (Ellen Argélia Patriota Lourenço e Janylle Nunes de Souza Ferro) através da avaliação dos títulos e resumos de todos os materiais identificados. As referências dos estudos incluídos também foram analisadas para verificar se

os trabalhos poderiam contribuir para responder a pergunta da pesquisa. Foram observados ainda a busca de trabalhos de conclusão de curso de formação (graduação, mestrado e doutorado).

4.3 Pergunta PICO

A elaboração deste trabalho seguiu o recomendado pela estratégia PICO, delineando a população de interesse (pacientes com câncer de mama), a intervenção analisada (uso de anti-inflamatórios), a comparação realizada (pacientes em uso de AI frente a pacientes que não fizeram uso de AI) e o desfecho (se houve proteção, cura e/ou melhora de prognóstico das pacientes que utilizaram AI), conforme descrito na tabela 2.

Tabela 2 - Descrição dos elementos da estratégia PICO.

Componente	Indicador	Descritor
P: População de interesse	Pacientes com câncer de mama	“mulheres”, “women”, “mulher”, “meninas”, “breast carcinoma in situ”, “breast neoplasms”, “breast cancer”
I: Intervenção	Utilização de anti-inflamatórios concomitante ou não ao uso de outras medicações e terapias	“anti-inflamatórios”, “agente anti-inflamatórios”, “anti-inflammatory agents”, “Non-steroidal”, “aspirin”
C: Comparação	Comparar o uso de anti-inflamatórios em pacientes com câncer de mama a pacientes que não fizeram uso dessas medicações	“drug utilization”, “anti-inflammatory agents use”, “non-users”
O: Desfecho/Resultado	Observar a ocorrência de melhora no prognóstico, cura ou prevenção de recidivas	“prognóstico”, “prognosis”, “cure”, “prevention”

4.4 Seleção dos artigos

Para a seleção dos artigos foi determinado os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, sem período de restrição de publicação, artigos que mostraram a utilização do uso de anti-inflamatórios para tratar, prevenir ou controlar o câncer de mama, artigos que relataram o uso apenas em seres humanos e artigos que apresentaram algum desfecho sobre o efeito do uso de anti-inflamatórios em pacientes com câncer de mama. Para os critérios de exclusão: artigos em outro idioma, artigos de revisão, artigos que não estavam disponíveis na íntegra e artigos que não abordavam a temática de interesse, artigos de coorte, estudos observacionais, *in vitro*, estudos com animais e estudos de caso. Os artigos foram salvos em formato “.ris” e adicionados ao software gratuito *Rayyan* (OUZZANI *et al.*, 2016), nele foi realizada a pré-seleção dos artigos através da avaliação dos títulos e resumos. Utilizou-se também as ferramentas fornecidas pelo próprio aplicativo, como destaque aos termos que poderiam incluir ou excluir os artigos para a revisão. Após a filtragem e seleção definitiva, foi realizada a leitura, análise e avaliação dos artigos. Junto a isso, foi realizado uma análise quantitativa (metanálise) através do software Review Manager, desenvolvido pela Colaboração Cochrane, possibilitando a investigação de heterogeneidade (COCHRANE, 2023).

4.5 Variáveis analisadas

Os estudos foram alocados em grupos baseados na terapêutica farmacológica utilizada. Foram consideradas variáveis independentes relacionadas ao: desenho do estudo, tempo de acompanhamento, número de participantes, faixa etária, média de idade, gênero, tipo de procedimento realizado e horário de administração da terapia medicamentosa empregada. As variáveis dependentes referentes ao câncer de mama e a terapêutica utilizada foram: diminuição no risco de desenvolver câncer de mama, redução da densidade da mama e melhora geral da sintomatologia apresentada pelos pacientes.

4.6 Análise da qualidade metodológica

Para análise de qualidade metodológica dos estudos, foi realizado a escala de Jadad (1996) para verificar se a fonte dos trabalhos é segura. Assim como foi realizada a análise do risco de viés através da ferramenta RoB 2.0 (*risk-of-bias*) e com a *Risk Of Bias In Non-*

randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) , uma ferramenta revisada de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados. Em seguida, completou com a análise de qualidade da evidência pelo método GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*), um sistema de ponderação para diminuir ou aumentar a qualidade da evidência.

4.6.1 Escala de Jadad

É uma escala de qualidade que mede a qualidade da fonte de trabalhos e artigos publicados e é muito importante nas revisões sistemáticas, ao qual comprova as fontes do pesquisador, a partir de questões quanto a randomização, cegamento e descrição das perdas no seguimento (ESTRELA, 2018). Nesse método a escala é guiada por uma lista de questões em relação à randomização dos estudos clínicos, as seguintes perguntas são: 1. O estudo foi descrito como randomizado? 2. A randomização foi descrita e é adequada? 3. Houve comparações e resultados? 4. As comparações e resultados foram descritos e são adequados? 5. Foram descritas as perdas e exclusões? Para cada resposta positiva gera 1 pontos na escala, resultando na avaliação de 0-5 pontos (CORIOLANO *et al.*, 2011). Estudos com escore ≤ 3 são considerados de alto risco.

4.6.2 Análise do risco de viés

A análise do risco de viés é um método estruturado para ensaios randomizados é utilizado a ferramenta RoB 2.0 que apresenta 5 domínios fixos com foco no desenho, conduta e relatórios do estudo, dentro de cada domínio existe as “perguntas sinalizadoras” respondidas por “sim, provavelmente sim, não, provavelmente não e não informado”, que vão avaliar como: baixo risco, alto risco e algumas preocupações (COCHRANE, 2022). Os domínios são: 1. Vieses decorrentes do processo de randomização; 2. Vieses decorrentes de desvios das intervenções pretendidas; 3. Vieses de dados incompletos; 4. Vieses decorrentes da mensuração do desfecho; 5. Vieses decorrentes do relato seletivo dos resultados (COCHRANE, 2022). Já a ROBINS-I é utilizada para estudos não randomizados para estabelecer o efeito de uma intervenção na saúde, similar a RoB, é guiada por domínios e perguntas sinalizadoras para chegar um julgamento de cada domínio que é dividido em 3: antes da intervenção, no momento da intervenção e após a intervenção (COCHRANE, 2022). Os domínios são: 1. viés devido a confusão, 2. viés na seleção dos participantes do estudo, 3. viés na classificação da intervenção, 4. viés devido ao desvio da intervenção pretendida, 5. viés devido aos dados faltantes, 6. viés devido a mensuração do desfecho, 7. viés devido ao relato

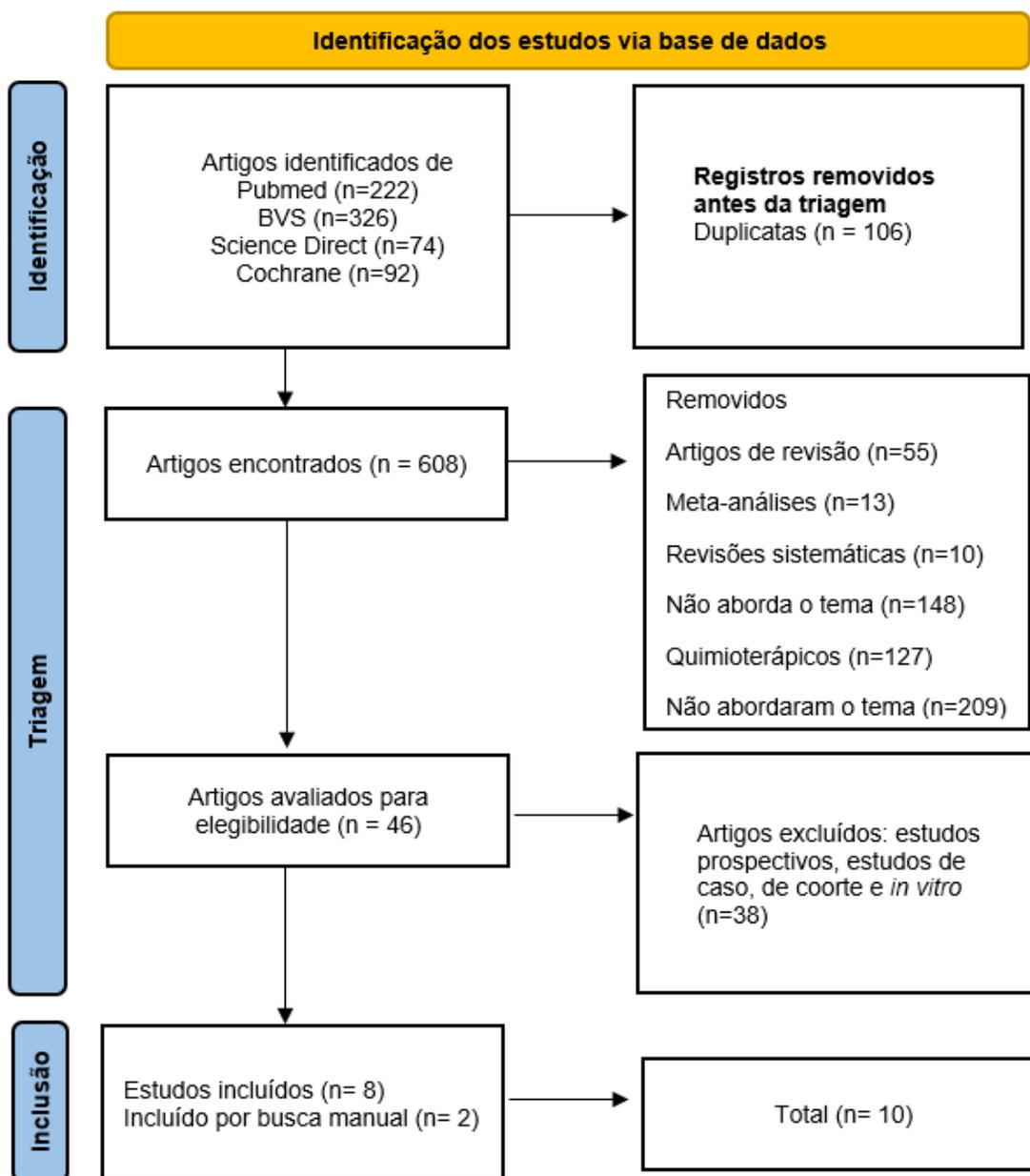
seletivo dos resultados, dentro desses domínios estão as “perguntas de sinalização” com respostas de “sim, provavelmente sim, não, provavelmente não e não informado”, que vão guiar para o julgamento de: baixo risco, risco moderado, sério, crítico e sem informação.

5 RESULTADOS

5.1 Artigos originais identificados

Após as buscas nas bases de dados utilizadas, foram encontrados um total de 714 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram removidos artigos de revisão (n=55), meta-análises (n=13), revisões sistemáticas (n=10), artigos duplicados (n=106), artigos por não abordarem diretamente o tema (n=148) e temas envolvendo apenas o uso de quimioterápicos (n=127) e os outros não foram elegíveis por não abordarem o tema (n=209). Assim, foram analisados no Rayyan, através dos resumos e palavras-chave 46 artigos, sendo que após a análise, foram excluídos outros estudos (estudos prospectivos, estudos de caso, de coorte e *in vitro*) (n= 38). Apenas 8 artigos que se adequaram aos critérios estabelecidos, sendo eles artigos em inglês, que abordavam a utilização do uso de anti-inflamatórios como forma de tratar, prevenir ou controlar o câncer de mama através de ensaios clínicos e apresentavam algum desfecho sobre o efeito do uso de anti-inflamatórios em pacientes com câncer de mama ou para preveni-lo, todos eles sem período de restrição de publicação, foram considerados. Foi incluído por busca manual mais dois artigos (n=2) que falava sobre o tema. Sendo assim, 10 artigos foram analisados seguindo o *checklist* do PRISMA conforme observado na figura 5 (p. 39) (PAGE *et al.*, 2020).

Figura 5 - Fluxograma PRISMA (MOHER, 2015) esquematizando a triagem dos estudos.



5.2 Características gerais dos estudos

Os artigos selecionados apresentavam estudos clínicos avaliando o efeito do uso de anti-inflamatórios no câncer de mama. Foi visualizado os aspectos identificadores nos 10 artigos: ano, autor, país de publicação e tipo de estudo (Tabela 3, p. 40).

Tabela 3 - Aspectos identificadores dos estudos realizados.

Nº	Ano	Autores	País de publicação	Tipo de estudo
1	2005	Cook, et al.	Boston, Massachusetts	Estudo randomizado controlado (2X2)
2	2008	Qin, et al.	Columbia, Missouri	Ensaio clínico
3	2008	Sauter, et al.	Columbia, Missouri	Ensaio clínico
4	2009	McTiernan, et al.	Washington	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo
5	2010	Brasky, et al.	Nova York	Estudo caso-controle baseado na população
6	2012	Lazzeroni, et al.	Milão, Itália	Ensaio clínico randomizado de fase II
7	2015	Schawb, et al.	Califórnia	Estudo de janela de oportunidade
8	2018	Duggan, et al.	Washington, Seattle	Ensaio Clínico Controlado Randomizado
9	2020	Bayraktar, et al.	Nova York	Estudo caso-controle baseado na população
10	2021	Thompson, et al.	Nova York	Estudo aberto de Fase 2

5.3 Perfil dos pacientes e análises realizadas nos estudos

De forma geral, os 10 artigos selecionados avaliaram a expressão e a associação de câncer de mama em pacientes em uso de AINEs ou outros anti-inflamatórios. No entanto, Duggan e colaboradores (2018) analisou o efeito dos AINEs, em comparação ao placebo, na alteração da densidade da mama e avaliou os níveis de estradiol no soro. Lazzeroni e colaboradores (2012), avaliaram a relação de biomarcadores, e encontraram especificamente nos ductos da mama em pacientes com a neoplasia. Já os trabalhos de Schawb e colaboradores (2015) e Brasky e colaboradores (2010) focaram na variação da expressão do gene COX-2 e o

uso de AINEs no aumento do risco de desenvolver o câncer de mama. Qin e colaboradores (2018), analisaram os fluídos da mama e o plasma de pacientes com câncer de mama com diversos tipos de biomarcadores, como a enzima urokinase-type A, biomarcadores de inflamação (SiCAM-1, hsCRP, fibrinogênio, GlyCA), resposta do PGE2 por influência de celecoxibe (Tabela 4, p. 42-44).

Tabela 4 - Principais análises feitas nos trabalhos selecionados.

Nº	Autores	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Parâmetros avaliados
1	Cook et al., 2005	Estudo randomizado controlado (2X2)	39.876	Examinar o efeito da AAS no risco de câncer entre mulheres saudáveis. Inicialmente sem história prévia de câncer, doença cardiovascular ou outra doença crônica importante foram aleatoriamente designados para receber AAS ou AAS placebo e acompanhados por uma média de 10,1 anos.
2	Qin et al., 2008	Ensaio clínico	42	Amostras de fluido aspirado do mamilo e plasma foram coletadas em mulheres com risco aumentado de câncer de mama. uPA, PAI-1 e PGE2 foram medidos antes e depois da intervenção.
3	Sauter et al., 2008	Ensaio clínico	54	Concentrações plasmáticas circulantes de celecoxibe estão correlacionadas com a alteração nas concentrações plasmáticas ou FAM PGE2 desde a linha de base até ao final do tratamento O estado da menopausa influencia nos níveis circulantes de celecoxibe. Fluido aspirado do mamilo e plasma correspondentes foram coletados em mulheres de alto risco.
4	McTiernan et al., 2009	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo	143	Analisar o efeito de AAS em 6 meses de uso na DM medida por quantificação assistida em computador. 2 grupos: placebo e ácido acetilsalicílico, em mulheres em pós-menopausa.
5	Brasky et al., 2010	Estudo caso-controlado baseado na população	3.285	Mulheres com câncer de mama incidente. Associação de oito variantes de COX-2 e risco de câncer de mama e a interação de SNPs COX-2 com uso recente e ao longo da vida de selecionados AINEs.

6	Lazzeroni et al., 2012	Ensaio clínico randomizado de fase II	150	Avaliar a eficácia e a segurança de uma administração diária de nimesulida ou sinvastatina em mulheres com maior risco de câncer de mama, com foco particular no risco de tumor não responsivo a hormônios. História de neoplasia intraepitelial ductal negativa para receptor de estrógeno ou neoplasia intraepitelial lobular ou hiperplasia atípica, ou indivíduos não afetados portadores de uma mutação de BRCA1 ou com probabilidade de mutação > 10% (de acordo com BRCAPRO).
7	Schawb et al., 2015	Estudo de janela de oportunidade	47	Pacientes com câncer de mama ressecável planejado para tratamento inicial com ressecção cirúrgica. foram Níveis de proteína e expressão gênica para genes relacionados a COX-2 e RXR α foram avaliados em amostras tumorais de antes e depois da exposição ao Etodolaco.
8	Duggan et al., 2018	Ensaio Clínico Controlado Randomizado	144	Uso de AAS nos estrógeno séricos (estradiol, estrona, estradiol livre, estradiol biodisponível) e globulina ligadora de hormônios sexuais em 144 mulheres saudáveis na pós-menopausa. As mulheres foram randomizadas para AAS e placebo.
9	Bayraktar et al., 2020	Um estudo piloto de fase II	49	Mulheres pré e pós-menopáusicas com maior risco de desenvolver câncer de mama. Estabelecer o efeito de celecoxibe Em pacientes com risco aumentado de câncer de mama, avaliando a modulação de um painel de potenciais biomarcadores (IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, Ki-67 e ER) e análise citológica.
10	Thompson et al., 2021	Estudo aberto de Fase 2	257	Testar o efeito na alteração do percentual da densidade mamográfica em pacientes com câncer de mama positivos para receptores hormonais na pós-menopausa em terapia com inibidores de aromatase (IA). Ver os níveis (dose-resposta) de PGE2, gene ativado por AINE e proteína C-reativa no FAM.

SNP: polimorfismo de nucleotídeo único; FAM: fluído aspirado do mamilo. ASS: ácido acetilsalicílico.

Em relação aos subtipos de câncer de mama, dos 11 artigos analisados, apenas 5 identificaram quais os tipos e subtipos de câncer de mama em questão, sendo eles: ER+, PR+, PR-, ER-, estágio 0-III de receptor de hormônio (+), HER2-, hiperplasia atípica e carcinoma lobular in situ (CLIS) conforme detalhado na tabela 5, (p. 44). Isso porque alguns autores selecionaram mulheres que realizaram o diagnóstico para a realização da pesquisa durante a seleção desses participantes, sendo provavelmente um fator importante para a pesquisa.

Tabela 5 - Características do câncer de mama identificados nos artigos.

Nº	Ano	Autores	Tipo de CM
1	2005	Cook et al.	ER+, PR+, PR- , ER-
2	2008	Qin et al.	NI
3	2008	Sauter et al.	NI
4	2009	McTiernan et al.	NI
5	2010	Brasky et al.	NI
6	2012	Lazzeroni et al.	ER-
7	2015	Schawb et al.	EC+/-, PR+/-, triplo negativo e triplo positivo
8	2018	Duggan et al.	NI
9	2020	Bayraktar et al.	Hiperplasia atípica, história de CLIS e câncer de mama ER - invasivo
10	2021	Thompson et al.	ESTÁGIO 0-III receptor de hormônio (+)

NI: Não informado.

Em relação a informação da etnia e local de publicação dos autores incluídos nos estudos, apenas 6 dos trabalhos informaram a etnia, por isso separamos também o local de publicação de estudo dos pacientes: Universidade do Missouri (Columbia, Estados Unidos), Washington (Estados Unidos), Milão (Itália), Boston (Estados Unidos) e Califórnia (Estados Unidos). Sobre a etnia, foi informada apenas em 6 estudos (SAUTER *et al.*, 2008; BRASKY *et al.*, 2010; DUGGAN *et al.*, 2018; DANDAH *et al.*, 2018; BAYRAKTAR *et al.*, 2020; THOMPSON *et al.*, 2021), onde são, em sua grande maioria mulheres brancas, caucasianas (Tabela 6, p. 45)

Tabela 6 – Informação da etnia e local de realização dos estudos.

Nº	Ano	Autores	Local de publicação/ etnia
1	2005	Cook et al.	Boston, Massachusetts/ NI
2	2008	Qin et al.	Columbia, Missouri / NI
3	2008	Sauter et al.	Columbia, Missouri / Brancas
4	2009	McTiernan et al.	Washington / NI
5	2010	Brasky et al.	Nova York /caucasianas
6	2012	Lazzeroni et al.	Milão, Itália / NI
7	2015	Schawb et al.	Califórnia / NI
8	2018	Duggan et al.	Washington / branca não hispânica
9	2020	Bayraktar et al.	Houston, Texas / caucasianas
10	2021	Thompson et al.	Arizona/Não hispânica, branca e hispânica.

NI: não informado

5.4 Anti-inflamatórios utilizados nos estudos

Em relação aos medicamentos anti-inflamatórios utilizados nas pesquisas, identificou-se o uso de ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, fenamatos, indometacina, fenilbutazona, piroxicam, nimesulida e etodolaco, sendo estes pertencentes à subclasse de AINEs, e celecoxibe, um inibidor seletivo de cicloxigenase-2 (Tabela 7, p 46). Não foi observado o uso de GC nos estudos analisados.

A maioria dos autores, exceto um (Brasky *et al.*, 2010), identificaram qual a dosagem utilizada destes medicamentos, que estavam numa faixa de entre 20 mg a 500 mg (com períodos diferentes, sendo por uso diário por meses. Em relação ao período de uso, observou-se uma variação entre os 10 estudos, sendo eles analisados por um período em meses ou anos, bem como a análise da frequência de ingestão diária também variou entre os estudos, ou seja, não foi homogêneo. Dandah e colaboradores (2018) não informaram o período do uso dos anti-inflamatórios para a avaliação (Tabela 7, p 46). Já todos os outros artigos indicaram que as idades das pacientes variavam entre 18 anos até 89 anos. Qin e colaboradores (2008) e Sauter e colaboradores (2008) indicaram que as pacientes tinham idade a partir de 18 anos, sendo esses parâmetros relacionados de acordo com o tipo de análise do câncer de mama, se seria em mulheres pré ou pós-menopausa. O número total de mulheres para os grupos dos artigos variou

bastante, onde o menor número de pacientes incluídos no estudo foi de 20 pessoas no estudo de Dandah e colaboradores (2018), e o maior foi de Cook e colaboradores (2005), com 39.876.

Tabela 7 - Resumo dos anti-inflamatórios utilizados nos estudos.

Nº	Ano	Referência	Antiinflamatório	Posologia
1	2005	Cook et al.	AAS e Vitamina E e placebo	100 mg/d
2	2008	Qin et al.	Celecoxibe	200 mg os inscritos antes e 400 mg os inscritos depois.
3	2008	Sauter et al.	Celecoxibe	200 mg e 400 mg
4	2009	McTiernan et al.	AAS e placebo	325 mg por dia
5	2010	Brasky et al.	AAS e Ibuprofeno	NI
6	2012	Lazzeroni et al.	nimesulida, sinvastatina, placebo	100 mg/d, 20 mg/d
7	2015	Schawb et al.	Etodolaco	400 mg
8	2018	Duggan et al.	AAS e placebo	325 mg por dia
9	2020	Bayraktar et al.	Celecoxibe	400 mg/2d
10	2021	Thompson et al.	Sulindaco	150 mg bid

NI: Não informado. d: dia. AAS: ácido acetilsalicílico.

5.5 Desfecho apontado pelos estudos

Foi analisado quais os anti-inflamatórios utilizados, quais os tipos de câncer de mama foram identificados, o número de pessoas em cada estudo (n= 44.047 de pacientes no total de todos os estudos), a dosagem do medicamento utilizado, o tempo de uso do anti-inflamatório, o uso de outras medicações e as respectivas conclusões acerca do assunto. Foi ainda classificado separadamente qual desfecho foi apontado pelos estudos, desfechos pelo qual foram definidos a princípio, ou seja, antes do pesquisador visualizar os resultados, esses desfechos podem ser classificados como primários e secundários, junto a eles estão os que cadastraram no site *Clinical Trials* (tabela 8, p. 47-48).

Tabela 8 – Desfecho primário e secundário dos estudos.

N ^o	Ano	Autores	Desfecho primário	Desfecho secundário	Clinical trials (identificador)
1	2005	Cook et al.	Risco de câncer de mama	NI	NI
2	2008	Qin et al.	Risco de câncer de mama	Concentração de marcadores no plasma e mamilo.	NI
3	2008	Sauter et al.	Risco de câncer de mama	Concentração de marcadores no plasma e mamilo.	NI
4	2009	McTiernan et al.	Densidade mamográfica	NI	NCT00470561
5	2010	Brasky et al.	Risco de câncer de mama	Associação de 8 variantes de COX-2	NI
6	2012	Lazzeroni et al.	Alterações do marcador de proliferação celular Ki-67 no sangue, fluido de lavagem ductal no final do tratamento.	Biomarcadores: IGF-1, IGFBP-1, estradiol, globulina ligadora de hormônios sexuais e proteína C-reativa.	NCT01500577
7	2015	Schawb et al.	NI	Avaliar expressão do biomarcador ciclina D1, RXR e B catenina.	NI
8	2018	Duggan et al.	Densidade mamográfica	Níveis circulantes de estradiol livre, globulina ligadora de hormônios sexuais ou estradiol biodisponível.	NCT00470561
9	2020	Bayraktar et al.	Observou diferenças favoráveis na citologia (52%) em locais testados após terapia com celecoxibe.	Avaliou modulação através de potenciais biomarcadores: IGF-1, IGFBP1 e 3 e Ki-67 e ER.	NI
10	2021	Thompson et al.	Densidade mamográfica	Níveis de prostaglandina (PGE2) em FAM antes e após 6 semanas de tratamento	NCT00245024

NI: não informado.

Os outros autores sugerem que a relação do uso de anti-inflamatórios e o câncer de mama não tem relação, mostraram isso através de métodos como estudos randomizado controlado para avaliar ácido acetilsalicílico em dose baixa (100 mg), onde o uso diário por em média 10 anos não diminui o risco de desenvolver o câncer de mama, colorretal e outros cânceres (COOK *et al.*, 2005). Através de análises do efeito de AAS na densidade da mama e níveis de estradiol no soro, onde não mostrou mudança nos níveis de concentração do estradiol e sugere que se a ácido acetilsalicílico reduz o câncer de mama, deve ser por outros fatores (DUGGAN *et al.*, 2018). Lazzeroni e colaboradores (2012) focaram na metodologia de como realizar a avaliação de biomarcadores encontrados no ducto da mama. Schawb e colaboradores (2015) realizou a avaliação da expressão de COX-2 por biomarcadores: ciclina D1, RXR e B catenina ao uso de etodolacado (400mg) por 2 vezes ao dia por 17 dias em mulheres com câncer de mama ressecável, onde é visto uma diminuição da ciclina D1, proteína que atua no ciclo celular acelerando a fase G1 é descrito como oncogene (MOTOKURA *et al.*, 1991; MAAHS *et al.*, 2007) e aumento de COX-2, os autores sugerem que o aumento pode ser por *feedback* compensatório. Mctiernam e colaboradores (2009) ao analisar o potencial da ácido acetilsalicílico no risco de desenvolver câncer de mama, através da densidade mamográfica (um fator de risco no CM), onde 143 mulheres foram divididas em grupo de ácido acetilsalicílico e grupo placebo (325 mg/ dia por 6 meses), foi visto que ambos os grupos tiveram uma diminuição da densidade média (17,6% AAS; 19,2% placebo) e viu que entre esses grupos não mostrou diferença alguma, sendo assim sugerindo que a ácido acetilsalicílico não altera a densidade mamográfica em mulheres pós-menopáusicas (50-75 anos, na idade de fator de risco).

Ainda em relação aos desfechos dos estudos, dos 10 artigos analisados, 5 concluíram que o risco de câncer de mama está inversamente associado ao uso de anti-inflamatórios, ou seja, 54,54% dos autores sugerem que o uso de anti-inflamatórios pode sim estar associado à prevenção do desenvolvimento de câncer de mama, além de um melhor tratamento ou diminuição do risco do câncer de mama. Os achados que levaram a tal conclusão por parte dos estudos de Qin e colaboradores (2008), Sauter e colaboradores (2008), Brasky e colaboradores (2010), Bayraktar e colaboradores (2020), Thompson e colaboradores (2021) que foram visualizados a partir das análises moleculares realizadas, como as análises de biomarcadores encontrados no plasma e no mamilos dos pacientes, análise do perfil genético, análises de risco em relação ao uso de anti-inflamatórios e o câncer de mama. Os autores utilizaram ainda informações disponíveis em banco de dados de Universidades, clínicas e hospitais para reunir os dados necessários para a conclusão (tabela 9, p 50-52).

Tabela 9 - Síntese do método de avaliação e conclusão dos autores.

Referência	Anti-inflamatório	Período	Idade	Tipo de CM	Forma de avaliação	Conclusão
Cook et al., 2005	AAS e Vitamina E x placebo	10 anos	NI	ER+, PR+, PR-, ER-	Estudo randomizado controlado (2X2) para avaliar AAS em dose baixa.	Sugere que o uso diário alternado de baixa dose de AAS (100 mg) por em média 10 anos não diminui o risco total - mama, coloretal ou outros cânceres.
Qin et al., 2008	Celecoxibe	14 dias, 2x ao dia	>= 18	NI	Verificou se o uso de celecoxibe em altas doses tem influência em uPA em relação ao risco de desenvolver câncer de mama. Foi realizada no fluido do mamilo e expressão no plasma: a uPA (mulheres com CM a expressão dessa enzima induz em invasão e metástase do câncer). Celecoxib bloqueia PG e inibe uPA em células de CM.	Celecoxibe 200mg = diminui a concentração de uPA no mamilo e no plasma. 400mg= aumenta a concentração de uPA no mamilo e no plasma. Diminui PGE em mamilo/plasma após o tratamento, isso pode refletir a ação do agente do que a dosagem, já que os indivíduos metabolizam de forma diferente.
Sauter et al., 2008	Celecoxibe	2x por dia	> 18	NI	Circulação de celecoxibe influencia na resposta de PGE2 e o nível no plasma é influenciado pelo status de menopausa. Concentração de celecoxibe no plasma e mamilo.	Concentrações de celecoxibe foi associado com a diminuição de CONC. de PGE2 no fluido aspirado do mamilo, mas não no plasma de mulheres em alto risco de CM tomando altas doses de celecoxibe. Celecoxibe não altera as concentrações de PGE2 no plasma. Concentrações de celecoxibe plasmáticos nas doses 400/200mg tenderam a ser mais baixas em mulheres pré-menopausa.
McTiernan et al., 2009	AAS e placebo	6 meses	50 - 75	NI	Avaliação dos efeitos da AAS na densidade mamográfica, um fator de risco para câncer de mama, possivelmente mediado pela	O uso de AAS por 6 meses não resultou em alteração na densidade mamográfica em mulheres na pós-menopausa. Se a AAS estiver associada a um risco reduzido de câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas, isso

					interferência da AAS na síntese de estrógeno	pode ocorrer por outros caminhos além da alteração na densidade mamográfica
Brasky, et al., 2010	AAS e Ibuprofeno	período de 12 meses	35-79	NI	Relatou a associação de oito variantes de COX-2 e risco de câncer de mama e a interação de SNPs COX-2 com uso recente e ao longo da vida de AINEs selecionados.	Aumento do risco com a variante, indica que a AAS entre os portadores da variante, pode ter benefício adicional quimiopreventivo em relação ao câncer de mama. Para ibuprofeno, não apresentou diferenças significativas.
Lazzeroni et al., 2012	nimesulida, sinvastatina, placebo	por dia	18-65	ER-	A avaliar a eficácia e segurança de administração diária de nimesulida e sinvastatina em mulheres com maior risco de CM, foco maior no risco de tumor não responsivo a hormônios, através de biomarcadores encontrados no ducto da mama e visualizar mudanças na prevalência de células atípicas e proliferação celular (Ki-67).	Resultado preliminar: tratamento bem tolerado e sem hepatotoxicidade, lavagem ductal foi bem tolerada e menos invasiva - células epiteliais da mama obtidas para avaliação citológica do risco de câncer de mama.
Schawb et al., 2015	Etodolaco	2x ao dia, 17 dias	59 ± 12 a 62 ± 9	EC+/-, PR+/-, triple negativo e triple positivo	Avaliação da expressão de COX-2 por biomarcadores: ciclina D1, RXR e B catenina.	Diminui a expressão de ciclina D1 e aumento de COX-2 em CM ressecável. Esse aumento pode ser feedback compensatório.
Duggan et al., 2018	AAS e placebo	uma vez por dia por 6 meses	50 a 75	NI	Estudo complementar que avaliou o efeito da AAS na densidade mamográfica da mama em mulheres com densidade mamográfica aumentada, avaliou por 6 meses de ácido acetilsalicílico e grupo placebo através dos níveis circulantes de estradiol livre, globulina ligadora de hormônios sexuais ou estradiol biodisponível.	Sem mudança nos níveis de concentração de estradiol no soro. Se o AAS reduz o CM, deve ser por outros caminhos e deve ser analisado. Sem efeito na densidade mamográfica também.

Bayraktar et al., 2020	Celecoxibe	6 meses	39-73	Hiperplasia atípica, história de CLIS e câncer de mama ER - invasivo	Avaliou modulação através de potenciais biomarcadores: IGF-1, IGFBP1 e 3 e Ki-67 e ER e achados citológicos em tecidos mamários e amostras de soro.	6 meses de celecoxibe causam alterações significativas nos níveis medianos de IGFBP-1 e IGFBP-3, além de mostrar regressão das mamas com hiperplasia atípica para hiperplasia ou citologia normal.	
Thompson et al., 2021	Sulindaco	12 meses	63.0 + 10.8	ESTÁGIO O-III receptor de hormônio (+)	Avaliar o efeito do Sulindaco com atividade de reduzir a densidade da mama, um fator de risco de CM. Em mulheres pós-menopausa com histórico de câncer em estágio 0-III receptor de hormônio (+) e em terapia inibidor de aromatase	Sulindaco reduz a percentagem da densidade da mama após 12 meses de uso. Diminuição do colágeno dos tecidos mamários, um biomarcador de risco tecidual suspeito, adicionando evidências do potencial efeito quimioterápico do Sulindaco no CM.	
NI:	não informado.	d:	día.	CM:	Câncer de mama.	SNP:	Polimorfismo de nucleotídeo único

Upa: *Urokinase-type*. AAS: ácido acetilsalicílico.

5.6 Qualidade dos estudos avaliados

Em relação a qualidade dos estudos avaliados, através da escala de Jadad foi visualizado os seguintes resultados: de 10 estudos, 4 (40%) obtiveram 5 pontos (BRASKY *et al.*, 2010; COOK *et al.*, 2005; DUGGAN *et al.*, 2018; MCTIERNAN *et al.*, 2009). Os autores Sauter *et al.* (2008) e Thompson *et al.* (2021) obtiveram 4 pontos (20%), o restante dos autores obtiveram 3 pontos (40%) (BAYRAKTAR *et al.*, 2020; LAZZERONI *et al.*, 2012; QIN *et al.*, 2008; SCHAWB *et al.*, 2015). Os que apresentam o escore ≤ 3 são considerados de alto risco, sendo assim: 40% são de alto risco de viés.

Como mostrado na tabela 10, os autores foram representados por: A) Bayraktar, 2020; B) Brasky, 2010; C) Cook, 2005; D) Duggan, 2018; E) Lazzeroni, 2012; F) Qin, 2008; G) Sauter, 2008; H) Schawb, 2015; I) Thompson, 2021. J) McTiernan, 2004. Todas as “retiradas e desistências” dos participantes nas pesquisas foram justificativas que poderiam alterar os resultados da pesquisa e elas foram descritas corretamente e por isso receberam “sim”.

Tabela 10 – Resultado da análise utilizando a escala de Jadad.

Perguntas	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1- O estudo foi descrito como randomizado?	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1
2- O estudo foi descrito como duplo-cego?	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1
3- Foram descritas retiradas e desistências?	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4- As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
5- Houve comparações e resultados?	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
Total	3	5	5	5	3	3	4	3	4	5

A) Bayraktar, 2020; B) Brasky, 2010; C) Cook, 2005; D) Duggan, 2018; E) Lazzeroni, 2012; F) Qin, 2008; G) Sauter, 2008; H) Schawb, 2015; I) Thompson, 2021. J) McTiernan, 2004. Pontuação: 1 para “sim” e 0 para “não”.

5.6.1 Avaliação do risco de viés

Foi visualizado também, que de 10 pesquisas, 3 não são randomizados, fazendo a necessidade de utilizar dois métodos para o risco de viés. Os 7 estudos randomizados foram analisados através da ferramenta *Risk of Bias 2.0* (RoB 2.0) e os outros 4 foram avaliados pela ferramenta de *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I). De acordo com a ROBINS-I, os julgamentos a partir das perguntas sinalizadoras levaram ao resultado de que os autores Qin e colaboradores (2008) e Schawb e colaboradores (2015) são classificados como de baixo risco de viés, ou seja, o estudo é comparável a um estudo randomizado bem realizado em relação a este domínio, como determinado quando é considerado de baixo risco. Já Thompson e colaboradores (2021) foi classificado como risco de viés moderado, pois nos domínios (3,5,6) foi classificado como moderado, nisso o estudo é considerado sólido para um estudo não randomizado em relação a este domínio, mas não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem realizado (tabela 11, p. 53).

Tabela 11 – Resultado da avaliação do risco de viés dos 3 estudos pela ROBINS-I.

Autor	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Resultado
Qin, 2008	B	B	B	B	B	M	B	B
Schawb, 2015	B	B	B	B	M	M	B	B
Thompson, 2021	B	B	M	B	M	M	B	M

D1: Viés devido a confusão; D2: Viés na seleção dos participantes do estudo; D3: Viés na classificação da intervenção; D4: Viés devido ao desvio da intervenção pretendida; D5: Viés devido aos dados faltantes; D6: Viés devido a mensuração do desfecho; D7: Viés devido ao relato seletivo dos resultados. B: Baixo. M: Moderado.

Dos 7 estudos analisados pela RoB 2.0 foram 3 classificados como “algumas preocupações”, os outros 3 estudos foram classificados como de baixo risco e um estudo, com muitos domínios julgados como “algumas preocupações” foi classificado como de alto risco. Sendo a classificação predominante de “algumas preocupações” e baixo risco como mostrado na figura 6 e na tabela 12 (p. 54 e 55).

Tabela 12 – Resultado da avaliação do risco de viés dos 7 estudos pela RoB 2.0

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Estudo 1	B	B	B	B	AP	AP
Estudo 2	B	AP	B	AP	AP	AP
Estudo 3	AP	AP	B	AP	AP	A
Estudo 4	B	B	B	B	B	B
Estudo 5	B	AP	B	AP	B	AP
Estudo 6	B	B	B	B	B	B
Estudo 7	B	B	B	B	B	B

1: Brasky et al. (2010); 2: Cook et al. (2005); 3: Bayraktar et al. (2020); 4: Duggan et al. (2018); 5: Sauter et al. (2008); 6: Lazzeroni et al., (2012); 7: McTiernan et al. (2009). B: Baixo. AP: algumas preocupações. A: Alto.

Figura 6 – Sumário risco de viés pela RoB 2.0.

	D1	D2	D3	D4	D5	GERAL
Estudo 1						
Estudo 2						
Estudo 3						
Estudo 4						
Estudo 5						
Estudo 6						
Estudo 7						

Legendas

D1 Processo de randomização

D2 Desvios das intervenções pretendidas

D3 Dados de resultados ausentes

D4 Medição do resultado

D5 Seleção do resultado relatado



Alto risco



Algumas preocupações



Baixo risco

1: Brasky et al. (2010); 2: Cook et al. (2005); 3: Bayraktar et al. (2020); 4: Duggan et al. (2018); 5: Sauter et al. (2008); 6: Lazzeroni et al., (2012); 7: McTiernan et al. (2009).

6 DISCUSSÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de mama é o que mais acomete as mulheres em todo o mundo (INCA, 2022). Em países em desenvolvimento e desenvolvidos, foram estimados, no mundo todo para o ano de 2020, cerca de 2,3 milhões de casos novos. Já para o Brasil, foram estimados 66.280 casos novos de câncer de mama em 2021, com um risco estimado de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

Há uma relação antiga etiopatogênica entre inflamação e câncer, onde essa hipótese foi levantada em 1863 de que as neoplasias malignas poderiam originar-se em locais de inflamação crônica, supondo que a inflamação poderá induzir a proliferação celular, maximizando o risco do desenvolvimento de tumores (COUSSENS *et al.*, 2002; ATSUMI *et al.*, 2013; FIGUEIREDO, 2019). Nesse contexto, os processos inflamatórios contribuem com a formação de um microambiente tumoral, com células não neoplásicas circundantes (fibroblastos, células endoteliais, pericitos e proteínas da matriz extracelular), células imunes, como macrófagos, neutrófilos e mastócitos, células supressoras derivadas da linhagem mieloide, células dendríticas, células NK (*natural killer*) e células imunes adaptativas (linfócitos T e B) (FIGUEIREDO, 2019). De acordo com Grivennikov e colaboradores (2010) o direcionamento do comportamento da inflamação pode ser pró-tumoral ou na resistência do hospedeiro ao desenvolvimento da doença, mas vários estudos têm demonstrado que esse equilíbrio é profundamente direcionado ao perfil a favor do crescimento tumoral, estabelecendo a associação da inflamação ao tumor, além de que as células imunoinflamatórias do microambiente tumoral podem apresentar comportamento pró-tumoral (FIGUEIREDO, 2019).

Para o tratamento de desordens inflamatórias, os AINEs tem sido bastante utilizados, auxiliando na redução da dor e do edema, e sendo um tratamento importante no controle de osteoartrites e artrite reumatoide, por exemplo (CARVALHO *et al.*, 2004). O ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e os inibidores seletivos da ciclooxigenase (coxibes) são bastante utilizados e exercem seus efeitos pela supressão do processo inflamatório e inibição da COX, que impede a síntese de prostaglandinas (CARVALHO *et al.*, 2004; BATLOUNI, 2009). A COX possui 3 isomorfias, e dentre elas, as isoenzimas COX-1 e COX-2 são responsáveis pela produção de PGs, sendo a COX-2 mais expressa em condições patológicas, onde é induzida por citocinas, fatores de crescimento, oncogenes e promotores tumorais nos quadros inflamatórios e em tecidos tumorais, existindo também evidências que mostram seu papel em tumores sólidos de mama (OLIVEIRA *et al.*, 2006; GRUDZINSKI *et al.*, 2006). Os GC atuam também em funções das células imunes e na expressão de moléculas, modulando citocinas,

moléculas de adesão, tráfico, maturação e diferenciação de células imunológicas, assim como a produção de mediadores inflamatórios (DONATTI *et al.*, 2011).

Sabendo dessas interações da resposta inflamatória com o câncer, em especial, com o câncer de mama, assim como a função dos anti-inflamatórios, o presente estudo investigou os efeitos dos anti-inflamatórios em relação ao câncer de mama, através da sistematização e da busca de evidências na literatura em bases de dados por ensaios clínicos que investigaram o uso de anti-inflamatório em pacientes com ou sem câncer de mama e descreveram os desfechos de tal interação.

Os achados mostraram que os autores dos artigos selecionados (10) abordaram métodos relacionados a análise de moléculas envolvidas no processo inflamatório nos pacientes com câncer de mama e a avaliação de biomarcadores (IGF-1, IGFBP1 e 3 e Ki-67; ciclina D1, RXR e B catenina; Upa: *Urokinase-type e PGE*) no plasma e fluido obtido a partir do mamilo, como também estudos comparativos com o uso de placebo, ou com mulheres saudáveis ou com mulheres na faixa de risco de câncer de mama. Qin e colaboradores (2008) avaliaram a concentração e a expressão da atividade do inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) e Urokinase-type A (uPa), uma enzima de degradação da matriz extracelular e que está expresso em mulheres com câncer de mama, que induz invasão e metástase do câncer, a partir de amostras do plasma e do fluido do mamilo em mulheres em alto risco de desenvolver câncer de mama. Diante disso, foi analisado se o anti-inflamatório celecoxibe em doses altas e baixas, através do bloqueio de PG, inibiria ou reduziria os níveis de uPA. De 42 mulheres tratadas, 17 tomaram 200 mg/dia por 14 dias, enquanto que 25 tomaram 400 mg/dia. Ao final do tratamento o celecoxibe foi detectável no plasma de 14 de 17 participantes no grupo tratado com 200 mg (82%) e 19 de 25 participantes no grupo tratado com 400 mg (76%). Foi realizada uma coleta de sangue antes da ingestão do celecoxibe e após o uso de celecoxibe. Nas pacientes que receberam 200 mg de celecoxibe por 14 dias (período pequeno devido a meia vida de 11 horas), observou-se que houve uma diminuição da concentração de uPA no mamilo e no plasma das pacientes. Já quando o tratamento ocorreu na dose de 400 mg, observou-se um efeito contrário, um aumento na concentração de uPA no mamilo e no plasma das pacientes. Entretanto, ambas as condições diminuíram os níveis de PG. Além disso, os autores concluíram que a uPA pode suprimir o crescimento tumoral e prolongar a sobrevida das pacientes, onde as concentrações de celecoxibe tem correlação inversamente com a alteração de PAI-1 e PGE2 na mama e alterações diretas de uPA na circulação, e os autores sugerem que essa regulação pode ter um efeito preventivo no câncer. Em um estudos em animais, mostrou a relação de uPA com uma

regulação negativa dos níveis de PAI-1 e PGE, que podem ter efeito quimioterápico no câncer de mama (DUFFY *et al.*, 1994; QIN *et al.*, 2008).

Em um outro estudo realizado por Sauter e colaboradores (2018) também analisou o efeito da administração de celecoxibe sobre os níveis PGE2 no plasma em mulheres com risco de desenvolver câncer de mama invasivo ou previamente tratadas de carcinoma ductal *in situ*, e se tais níveis seriam influenciados pelo *status* de menopausa. Para essa análise foi adquirido o plasma e o fluido do mamilo de mulheres em alto risco de câncer de mama. O celecoxibe foi administrado em mulheres, onde nas 20 primeiras do grupo com 200 mg (2x ao dia) e o restante recebeu 400 mg (2x ao dia), com um total de x indivíduos no estudo. Os autores observaram que em mulheres com alto risco tomando 400 mg de celecoxibe duas vezes ao dia tem as concentrações plasmáticas correlacionadas com a regulação negativa da produção de PGE2 pelo tecido mamário. Foi visto que concentrações de celecoxibe foi associado com a diminuição da concentração de PGE2 no fluido aspirado do mamilo, mas não no plasma de mulheres em alto risco de CM tomando altas doses de celecoxibe, não alterando as concentrações de PGE2 no plasma. Concentrações de celecoxibe plasmáticos nas doses administradas de 400 mg e 200mg tenderam a ser mais baixas em mulheres pré-menopausa.

Um estudo mais recente, de 2020, avaliou o potencial efeito quimiopreventivo de celecoxibe, investigando a modulação de vários candidatos a biomarcadores que podem servir como indicadores substitutos de eficácia em estudos de quimioprevenção de fases I/II (BAYRAKTAR *et al.*, 2020). A análise desses biomarcadores, *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), *IGF-binding protein 1* (IGFBP-1) e IGFBP-3, a expressão de Ki-67 no tecido e receptores de estrógeno foi realizada através da punção do sangue desses pacientes, antes do início do uso oral de celecoxibe e 6 meses após o início do tratamento. Realizaram uma análise citológica em tecidos mamários (aspiração periareolar aleatória por agulha fina bilateral) e amostras de soro. Os autores observaram que 6 meses de uso de celecoxibe causou alterações de aumento e diminuições significativas nos níveis de IGFBP-1 e IGFBP-3, e concluíram que os biomarcadores IGFBP-1 e IGFBP-3 são alternativos para identificar a eficácia do tratamento em estudos clínicos dos efeitos preventivos dos inibidores de COX-2 (BAYRAKTAR *et al.*, 2020). Na análise citológica, foi observado que 20% das mulheres apresentaram alterações nas mamas condizentes com hiperplasia atípica basal que regrediram para hiperplasia ou citologia normal após o tratamento com uso de celecoxibe por 6 meses. Segundo os autores, esses biomarcadores mostraram-se significativamente relevantes para monitoramento do crescimento e da proliferação celular pois tem o papel de alterar a quantidade disponível de IGF no soro por se ligarem a ele, surgindo a hipótese de que o IGFBP-1 e o IGFBP-3 podem

ser potenciais inibidores dos efeitos proliferativos do IGF-1 nas células mamárias (OH Y, 1998; BAXTER, 2014). Tobias e colaboradores (2017), examinaram a partir de outro estudo (100 mg de AAS em dias alternados ou placebo monitorados por 10 anos) por Ridker e colaboradores (2005), possíveis associações de biomarcadores de inflamação com incidência do câncer de mama, medidos por molécula de adesão intercelular-1 (SiCAM-1), proteína c-reativa de alta sensibilidade (hsCRP), fibrinogênio, acetil glicoproteína (GlyCA), aplicação de um questionário do *Women's Health Study*, e observaram que esses biomarcadores no plasma mostram resultados inconsistentes em associação com o câncer de mama.

Em um estudo publicado em 2010, Brasky e colaboradores analisaram a ocorrência de variação genética no gene COX-2 em relação ao uso de AINEs (AAS e ibuprofeno) e sugeriu que, as mulheres que apresentam a variante genética na enzima COX-2, apresentaram um risco maior de desenvolver câncer de mama, além disso indicaram que o uso de AAS entre as portadoras da variante pode ter benefício adicional quimiopreventivo em relação ao câncer de mama. Schawb e colaboradores (2015) avaliaram a expressão gênica da via COX-2 (COX-2 e b-catenina), da via $RxR\alpha$ (proteína ciclina D1) após o uso de etodolaco, um AINE, em pacientes com câncer de mama. Os tipos de câncer de mama identificados no trabalho foram o receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) e receptor HER2 negativo. Os autores concluíram que quanto maior a exposição ao etodolaco, maior a diminuição na expressão da ciclina D1, uma proteína codificada pelo gene CCND1, que atua no ciclo celular por aceleração na fase G1, e foi descrita como um oncogene em 1991 por Motokura. Quando os níveis circulantes de ciclina D1 estão elevados, leva a uma desregulação do ciclo celular contribuindo para gênese do tumor (MAAHS *et al.*, 2007). Essa molécula tem sido encontrada em biópsias por imunohistoquímica no câncer de mama e por isso é considerada um fator de prognóstico por muitos pesquisadores (MOTOKURA *et al.* 1991; QUON *et al.*, 2001; MAAHS *et al.*, 2007). Como o uso de AINEs inibe a ciclooxigenase 2, que é muito expressa em vários tipos de cânceres, há também o polimorfismo no gene COX-2, Val 511 Ala que foi identificada em afro-americanas, onde há uma mudança de conformação na enzima próxima ao seu sítio de ativação, hipóteses que apontam que isso modifica a função bioquímica ou muda a resposta aos AINEs (FRITSCHÉ *et al.*, 2001; LIN *et al.*, 2002).

Em seguida, Lazzeroni e colaboradores (2012) identificaram biomarcadores de *endpoints* substitutos circulantes de carcinogênese, como a mudança na prevalência de células atípicas e proliferação celular (ki-67) após 12 meses de tratamento com nimesulida, sinvastatina ou placebo, através da análise da lavagem no ducto mamário de mulheres com câncer de mama em uso de administração diária de nimesulida (100 mg por dia) ou sinvastatina

(20 mg por dia). Foram separados 3 grupos, tendo o primeiro grupo recebido 100 mg de nimesulida/dia, o segundo grupo sinvastatina 20 mg/dia e o terceiro grupo recebido placebo. Os autores observaram que o tratamento foi bem tolerado e sem hepatotoxicidade, a lavagem ductal foi bem tolerada e menos invasiva, mas não foi possível fazer uma correlação entre o prognóstico dos pacientes, já que os autores focaram o estudo na padronização e nas análises metodológicas de como identificar biomarcadores para melhorar a eficácia no tratamento e na prevenção dos subtipos de câncer de mama (LAZZERONI *et al.*, 2012). Tobias e colaboradores (2017), examinaram possíveis associações de biomarcadores de inflamação (siCAM-1, hsCRP, fibrinogênio e glyCA) com a incidência do câncer de mama. Esses biomarcadores foram obtidos a partir do plasma de mulheres do *Women's Health Study* (WHS, 1992). Os autores sugeriram que os níveis dos biomarcadores encontrados no plasma foram inconsistentes para garantir uma associação precisa com o prognóstico do câncer de mama nessas pacientes, sendo necessário mais estudos, pois o resultado poderia estar ligado a vias inflamatórias.

Duggan e colaboradores (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado, onde avaliaram o efeito na densidade da mama e nos níveis de estradiol no soro das pacientes em uso de ácido acetilsalicílico comparado ao grupo placebo, Não foram observadas diferenças nos níveis de estradiol, concluindo que o uso de AAS não interferiu nos níveis de estradiol no soro em mulheres pós-menopausa, e se há uma associação com a redução do risco de câncer de mama, deve ser por outros caminhos, não esclarecidos neste estudo. De posse das informações obtidas e analisadas dos artigos até o momento, sugere-se a necessidade de novos estudos para analisar diferentes doses e duração do uso de AAS e outros AINEs para avaliar melhor o efeito de estrógenos circulantes e nos tecidos mamários e a relação com a melhora das pacientes, bem como outros parâmetros não vistos neste estudo.

Os artigos listados neste trabalho, nas condições descritas na metodologia, foram os únicos artigos clínicos encontrados nas buscas usando anti-inflamatórios para prevenir ou tratamento adjuvante de câncer de mama com os descritores e os critérios utilizados neste trabalho. Os demais estudos disponíveis eram relatos de caso, caso-controle, de coorte e observacional. Nesses últimos, os pesquisadores utilizaram métodos que envolviam a aplicação de questionários sobre a frequência, a dosagem e o uso de AINEs para um número amostral maior de mulheres com câncer de mama e sem câncer. O câncer de mama é uma doença que apresenta uma grande heterogeneidade inter e intratumoral (PEROU *et al.*, 2000; CURTIS *et al.*, 2012; MARUSYK *et al.*, 2012), e faz-se necessário uma abordagem diferente para cada paciente para administrar o melhor tratamento. Histologicamente, os cânceres de mama têm os subtipos com base principalmente na expressão do receptor de estrógeno (ER),

receptor de progesterona (PR) e receptor ERBB2 (HER2) (YEOS; GUAN, 2017), sendo que essa subclassificação molecular inicial permite melhores resultados no direcionamento das terapias, como a terapia hormonal por tamoxifeno, ou a terapia com trastuzumabe direcionada a HER2 (YEOS; GUAN, 2017). O trastuzumabe é um anticorpo que tem como alvo as células cancerígenas HER2+, e quando ligadas a elas, retarda ou impede o crescimento dessas células (DORES *et al.*, 2013). Com base no agrupamento de expressão gênica foi descoberto pelo menos cinco subtipos moleculares distintos: Luminal A, Luminal B, enriquecido com HER2, basal-like e normal-like (PEROU *et al.*, 2000). Devido a essa grande complexidade do câncer de mama, o uso dos agentes terapêuticos podem ser utilizadas em conjunto para diminuir a probabilidade de recorrência de populações residuais resistentes, nisso o uso de trastuzumabe administrado com um adjuvante, pode limitar a progressão de tumores xenoenxertos luminiais ER+/HER2- (ITHIMAKIN *et al.*, 2013). Os 5 artigos (BAYRAKTAR *et al.*, 2020, COOK *et al.*, 2005; LAZZERONI *et al.*, 2018; SCHAWB *et al.*, 2015; THOMPSON *et al.*, 2021). Apenas alguns autores (5) identificaram ainda quais os tipos e subtipos de câncer de mama em questão, sendo considerado um fator importante, pois pode ser que a ação dos anti-inflamatórios seja distinta nos diferentes subtipos de câncer, e um estudo de *The California Teachers* relataram uma redução do risco de câncer de mama apenas para o subtipo HR+/HER- entre os atuais usuários de ácido acetilsalicílico com dose baixa (81 mg) (CLARKE *et al.*, 2017).

Dentre os 10 artigos incluídos nesta revisão, 4 utilizaram com maior frequência o ácido acetilsalicílico, sendo de fato um dos medicamentos AI mais utilizados à época de realização da maior parte dos estudos (2005, 2009, 2010 e 2018) (FISCHER *et al.*, 2011). Isso ocorre também porque alguns autores sugerem que o AAS pode ser benéfica contra o câncer, por observar que as metástases tumorais em camundongos com trombocitopenia foram reduzidas devido a inibição da COX (ELWOOD *et al.*, 2009). Corroborando com outros autores que visualizaram o efeito preventivo do ácido acetilsalicílico no câncer de mama em humanos (COOGAN *et al.*, 1999; TERRY *et al.*, 2004; HARRIS *et al.*, 2003; ZHANG *et al.*, 2005; RAHME *et al.*, 2005; CLARKE *et al.*, 2017). Além de apresentar um perfil menos tóxico, pois o AAS em relação aos outros AINEs apresenta um baixo risco de efeitos adversos cardiotoxicos, por isso os autores como McTiernan e colaboradores (2009) escolheram a dose específica de ácido acetilsalicílico devido aos muitos estudos que sugerem que doses mais baixas comumente usadas para cardioproteção (ou seja, 100 mg /dia ou menos) não são suficientes para reduzir o risco de câncer de mama e porque doses mais altas de AAS estão

associadas ao aumento do risco de eventos adversos (BARON *et al.*, 2003; SANDLER *et al.*, 2003; TAKKOUCHE *et al.*, 2008).

Um estudo por Dandah e colaboradores (2018) analisaram os linfócitos obtidos por pacientes com câncer de mama em uso de ácido acetilsalicílico e de ibuprofeno nas apresentações comerciais convencionais e em nanopartículas por avaliação de efeitos sobre danos no DNA desses linfócitos. Os resultados mostraram que o uso de ibuprofeno reduziu os danos ao DNA dos linfócitos nos pacientes com câncer de mama, mas não foi estatisticamente significativo quando comparado o grupo de células não tratadas, enquanto que a AAS reduziu significativamente os danos ao DNA dos linfócitos, concluindo que o ácido acetilsalicílico foi mais efetivo que o ibuprofeno, e que as formas de apresentação nanoparticuladas desses medicamentos também foram mais efetivos em relação aos *bulk sizes*.

Há ainda estudos mostrando efeito preventivo para o câncer de mama em humanos por AIs em geral, como por exemplo: celecoxibe, ibuprofeno, sulindaco e dexametasona (FABI *et al.*, 2007; HARRIS *et al.*, 2003; YIN *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2007). Outros estudos mostram também que os AINEs são eficazes até em pacientes já tratados com terapias padrão para cólon avançado e câncer de mama (CHAN *et al.*, 2007; HOLMES *et al.*, 2010).

Em relação a dosagem dos anti-inflamatórios, 9 dos 10 estudos adicionaram qual a dosagem utilizada, sendo uma importante informação que deve estar presente em todos os trabalhos realizados, assim como todo o esquema posológico utilizado. Apenas Brasky e colaboradores (2010) que avaliaram a associação de oito variantes de COX-2 e risco de câncer de mama e a interação de SNPs COX-2 com uso recente e ao longo da vida de AINEs selecionados não mencionaram a dose utilizada. No estudo realizado pela *Women's Health Initiative* sugeriu-se que o uso diário de ácido acetilsalicílico de 100 mg por em média dez anos não diminui o risco de desenvolver câncer de mama (COOK *et al.*, 2005). Já Sharpe e colaboradores (2000) sugeriram uma associação dose-risco, corroborando com um estudo de base populacional usando um banco de dados canadense, onde o ácido acetilsalicílico < 100 mg/dia não foi associada ao risco de desenvolver o câncer, enquanto que doses maiores que 100 mg/dia pareceram apresentar efeito protetivo (RAHME *et al.*, 2005). O estudo realizado pela *Women's Health Initiative* relatou uma proteção para mais de 5 anos com o uso de 325 mg de AAS/dia, mas não para 81 mg/dia (BENS *et al.*, 2018; HARRIS *et al.*, 2003). Esses estudos sugerem que a dose de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs podem influenciar na ação preventiva ou protetiva do câncer de mama. Sabendo que o AAS apresenta uma particularidade em relação dose-resposta, onde seus efeitos vão apresentar uma diferença importante, em que doses de 500 mg exercem efeitos anti-inflamatório, antipirético e analgésicos, enquanto que

doses mais baixas (100 mg a 200 mg) apresenta um efeito de inibir a ação das plaquetas no sangue, sendo bastante utilizado como antiagregante plaquetário (PATRONO *et al.*, 2004; GOUYA *et al.*, 2013), sugere-se que deve ser feita uma melhor análise de escolha de dose, tempo e desfechos analisados para que se observe dados robustos e conclusivos. Em contraste, um estudo realizado no Reino Unido observou uma redução do risco de desenvolver câncer de mama entre as mulheres que usam 75 mg de AAS diariamente, enquanto que as estimativas de risco para as doses de 150 mg a 300 mg de ácido acetilsalicílico eram semelhantes à menor dosagem (RODRIGUEZ; PEREZ, 2004). Uma meta-análise realizada com 857,831 mulheres (rendeu 13 estudos de coorte prospectivos) confirmou uma relação dose-resposta entre o uso de ácido acetilsalicílico e o risco de desenvolver o câncer de mama, onde mostra uma relação inversa significativa entre o risco e a ingestão de ácido acetilsalicílico, mostrou também que a frequência de ingestão influenciam na observação de associação com o risco de desenvolver o câncer de mama. O mesmo autor sugere que a dose ideal de AAS para prevenir o câncer de mama pode estar numa faixa de menor que 325 mg por dia, em 2-7 vezes/semana por >5 anos (LU *et al.*, 2017).

Sobre a frequência do uso dos AI, os 10 estudos, analisaram essa variável, mas não apresentaram um padrão para a frequência de utilização, mostrando a ausência de um protocolo padronizado para a realização dos estudos e que permitam mais robustez nas conclusões. Enquanto que os Brasky e colaboradores (2010) indicaram parcialmente essas informações. Eles analisaram aspectos relacionados a posologia, como o número de vezes tomada diária, quantidade de dias por semana e o período de duração do tratamento (ano/mês). Zhang e colaboradores (2005) examinaram os efeitos a longo prazo do uso de anti-inflamatórios no risco de desenvolver o câncer de mama, onde visualizaram que o uso estava associado com uma moderada redução do risco de desenvolver o câncer de mama, mas que o significado de “uso regular” da medicação deveria ser melhor estudado e padronizado. Já outros autores, como Terry e colaboradores (2004) analisaram se a frequência e a duração do uso de AAS tem associação com o risco de desenvolver o câncer de mama, além de que se essa associação foi maior em mulheres com o subtipo receptor hormonal positivo, obtidos através de questionários em mulheres de Nova York (Long Island). Eles concluíram que uso frequente de ácido acetilsalicílico está associada com a diminuição do risco de câncer de mama (< 7 vezes por semana/ < 5 anos e > 5 anos), onde foi visto uma associação forte nos usuários frequentes (7 comprimidos por semana) e usuários atuais e recentes e descobriram também que há uma associação inversa com o uso frequente de ácido acetilsalicílico em mulheres com câncer de receptor hormonal positivo (TERRY *et al.*, 2004). Isso é consistente com o estudo realizado

por Lin e colaboradores (2001) que relataram o uso de AAS em pacientes com diabetes e a sua associação com câncer de cólon, onde demonstrou uma redução do risco elevado na maior frequência após longa duração do uso de ácido acetilsalicílico. Assim, um maior acúmulo de ácido acetilsalicílico referente a um período maior de utilização, está associado a diminuição do risco do câncer de mama.

Sugere-se que é importante ficar atento a idade das mulheres em relação ao *status* de menopausa, pois muitos autores mostraram que há uma resposta diferente ao uso de anti-inflamatórios e o câncer, onde o nível hormonal pode ter algum efeito nisso. Hudson e colaboradores (2008) avaliaram os níveis de estradiol no plasma de mulheres em pós-menopausa que usaram AINEs (ácido acetilsalicílico e ibuprofeno), e foi visto uma diminuição de 16% nos níveis de estradiol em relação às mulheres não usuárias de AINEs, sendo sugerido pelos autores que o uso de AINEs pode reduzir o risco de câncer de mama relacionados a fatores hormonais (HUDSON *et al.*, 2008).

Os achados apresentados nos estudos resultantes da busca realizada (n=10) mostraram que há uma variedade de metodologias empregadas sobre a avaliação do uso de anti-inflamatórios para tratar, prevenir e/ou controlar o câncer de mama, com diferentes medicamentos, posologias, tempo total de observação e parâmetros analisados. Essas diferenças ressaltam a necessidade de estudos padronizados que permitam somar informações e comparações para que se possa verificar com maior robustez os benefícios decorrentes do uso de anti-inflamatórios para prevenir ou retardar a ocorrência de câncer de mama, ou mesmo contribuir no tratamento e melhor prognóstico dos pacientes. Devido a grande heterogeneidade dos trabalhos, lacunas geram dados não conclusivos, não foi possível realizar uma meta-análise.

Dos desfechos primários visualizados, 3 analisaram a densidade mamográfica (MCTIERNAN *et al.*, 2009; DUGGAN *et al.*, 2018; THOMPSON *et al.*, 2021). Os outros autores (4) visualizaram como desfecho primário a associação do uso de AI ao risco de desenvolver o câncer de mama (COOK *et al.*, 2005; QIN *et al.*, 2008; SAUTER *et al.*, 2008; BRASKY *et al.*, 2010). Bayraktar e colaboradores (2020) visualizaram diferenças favoráveis na citologia em locais testados após terapia com celecoxibe, sendo esse classificado como desfecho primário, já Lazzeroni e colaboradores (2012) visualizaram alterações do marcador de proliferação celular (Ki-67) no sangue, fluido da lavagem ductal no final do tratamento. Já Schawb e colaboradores (2015) não informaram o desfecho primário.

Para o desfecho secundário, os autores Cook e colaboradores (2005) e Mctiernan e colaboradores (2009) não informaram tal dado. Dois autores (QIN *et al.*, 2008; SAUTER *et*

al., 2008) visualizaram a concentração de marcadores no plasma e no mamilo. Enquanto que outros 5 autores visualizaram a expressão de biomarcadores, como: IGF-1, IGFBP-1, estradiol, globulina ligadora de hormônios sexuais, proteína C-reativa, ciclina D1, RXR, B-catenina, PGE2 e Ki-67 (marcador de câncer de mama) (LAZZERONI *et al.*, 2012; SCHAWB *et al.*, 2015; DUGGAN *et al.*, 2018; BAYRAKTAR *et al.*, 2020; THOMPSON *et al.*, 2021). Apenas Brasky e colaboradores (2010) visualizaram a associação de 8 variantes de COX-2 como desfecho secundário. Esses desfechos podem documentar o impacto de uma dada intervenção tem no câncer de mama, os desfechos primários vão responder à pergunta da pesquisa, sendo eles os mais relevantes para a paciente, como qualidade de vida e sobrevida, enquanto o desfecho secundário são adicionais que auxiliam a interpretação dos resultados, como os biomarcadores (FERREIRA; PATINO 2017). Pôde ser observada uma variedade de desfechos primários, mas alguns bem vagos nas informações disponíveis, como os que visualizaram o risco do câncer de mama, alguns desfechos primários não estavam associados aos desfechos secundários descritos.

Ainda em relação aos parâmetros analisados, os estudos focaram em observar se há uma redução do risco em mulheres com câncer, sugerindo que os anti-inflamatórios podem ter efeito quimioterápico ou preventivo através do resultado de redução do risco. Dos 10 artigos, 8 autores avaliaram como parâmetro importante fatores de risco em mulheres, como por exemplo, a avaliação dos efeitos do ácido acetilsalicílico na densidade mamária, um fator de risco para câncer de mama, possivelmente mediado pela interferência do ácido acetilsalicílico na síntese de estrógeno (MCTIERNAN *et al.*, 2009). Esse estudo realizou uma linha do tempo com um achado de 10 estudos, sem restrições de períodos, entretanto os períodos achados e selecionados foram de 2005 a 2021, sendo 6 deles publicados até 2012. Por isso, sugere-se que novos estudos devem ser realizados para analisar melhor a relação de AI e câncer de mama, junto com risco, dose e duração da administração do medicamento. Além disso, novos estudos devem ser direcionados em relação se o *status* de menopausa interfere no uso de anti-inflamatórios, pois Sauter e colaboradores (2008) viu que as concentrações de celecoxibe plasmáticos (400/200 mg) tenderam a ser baixas em mulheres pós-menopausa. Por Zang e colaboradores (2005), ao avaliar os efeito a longo prazo do uso de AINEs no risco de câncer de mama, foi visualizado uma redução moderada, sendo mais evidente em mulheres na pré-menopausa, esses autores acreditam que pode haver uma variação de acordo com o *status* de menopausa. Diante disso, é visto o quão importante seria padronizar as informações para um estudo clínico, como por exemplo o significado de uso regular, alguns autores indicaram o uso regular por semanas, já outros indicaram por meses. Para avaliar se de fato os anti-inflamatórios

podem ser usados como adjuvantes quimioterápicos no tratamento para o câncer de mama, seria importante organizar o período de uso, como quando considerar que o período é “uso regular”, conforme citado acima. Outro fato também é que como alguns autores utilizaram biomarcadores para analisar se o uso de anti-inflamatórios tem efeito no câncer de mama, deve-se também padronizar visualizando quais os biomarcadores podem estar envolvidos nesse processo. Bayraktar (2020), por exemplo, analisou alguns biomarcadores IFGBP-1 e IGFBP-3 (*insulin like growth factor binding protein*) que se mostraram promissores para identificação da eficácia de tratamento em estudos clínicos dos efeitos preventivos dos inibidores de COX-2.

Em relação a avaliação da qualidade dos estudos e avaliação do risco de viés, foi visualizado na escala de Jadad que os estudos de maior pontuação foi a maioria, apesar que foram avaliados apenas por 5 questões em “sim” e “não”, nisso 40% obtiveram nota 5 (BRASKY *et al.*, 2010; COOK *et al.*, 2005; DUGGAN *et al.*, 2018; MCTIERNAN *et al.*, 2009), 20% obtiveram 4 pontos (Sauter *et al.*, 2008; Thompson *et al.* 2021), os outros 40% obtiveram 3 pontos (BAYRAKTAR *et al.*, 2020; LAZZERONI *et al.*, 2012; QIN *et al.*, 2008; SCHAWB *et al.*, 2015). Onde trabalhos que concluíram que os AI não tem efeito no CM e os que os concluíram que tem, obtiveram a mesma pontuação, entre 5-3 pontos, sendo os ≤ 3 considerado de alto risco de viés. Nisso, 40% dos estudos estão classificados como alto risco de viés.

Para a análise de risco de viés pela Rob em estudos randomizados, foi visualizado que 7 estudos (do total de 10) foram classificados como, em sua grande maioria, entre baixo e “algumas preocupações”, sendo 3 em intermediário (42,85%) (BRASKY *et al.*, 2010; COOK *et al.* 2005; SAUTER *et al.*, 2008) e os outros 3 em risco de viés baixo (42,85%) (DUGGAN *et al.*, 2018; LAZZERONI *et al.*, 2012; MCTIERNAN *et al.*, 2009) e apenas 1 estudo sendo de alto risco de viés (BAYRAKTAR *et al.*, 2020). Enquanto pela ROBINS-I, o resultado mostrou que os estudos foram de baixo risco (QIN *et al.*, 2008; SCHAWB *et al.*, 2015), enquanto o de Thompson e colaboradores (2021) foi considerado de risco moderado. Entretanto, a análise do risco de viés pela ROBIS-I e RoB 2.0 foi considerado uma limitação devido a subjetividade nas questões sinalizadoras. Além disso, foi visualizado uma alta taxa de estudos, pela escala de Jadad, com alto risco de viés, em contrapartida, poucos estudos em alto risco de viés pela RoB 2.0 e nenhum de alto risco pela ROBINS-I. Estudos com alto risco de viés podem apresentar tendenciosidade na coleta, análises de dados, interpretação, publicação ou revisão dos dados, induzindo a conclusões distantes da verdade (DE CARVALHO *et al.*, 2013).

Sabendo dessas interações de inflamação com o câncer de mama, assim como a função dos anti-inflamatórios, o presente estudo investigou os efeitos dos anti-inflamatórios em relação ao câncer de mama, através de sistematização e o apontamento das evidências encontradas na busca nas bases de dados. Os resultados obtidos não demonstraram sugerir se os anti-inflamatórios são seguros e benéficos em relação ao câncer de mama, pois foi identificado uma diferença de resultados, já que a comparação foi feita entre desfechos primários e secundários distintos. Foi observado também que estudos de baixo risco de viés indicaram que o uso de AI não está associado a melhora, redução do risco, ou em qualquer tipo de uso como adjuvante como quimioterápico na terapia do CM, os estudos classificados como “algumas preocupações” tiveram resultados positivos e outros não, o de alto risco está com a conclusão de que os AI tem algum efeito no câncer de mama. No entanto, pela ROBINS-I os estudos não randomizados de baixo risco concluíram que os AI tem papel promissor no CM, por tratamento e prevenção, assim como de risco moderado também concluiu positivamente ao tratamento de CM.

7 CONCLUSÃO

Através da organização dos artigos achados, análise das metodologias, fatores como dose e frequência do uso do anti-inflamatório e principalmente o que cada autor concluiu, este trabalho sugere que há uma divergência de resultados sobre o uso de anti-inflamatórios apresentam e os efeitos preventivos para o desenvolvimento de câncer de mama, se podem ser utilizados como coadjuvantes, e se atuam na redução do risco de agravo de câncer de mama. Dos autores que confirmaram os efeitos benéficos dessa utilização, foi apenas para anti-inflamatórios específicos, como a ácido acetilsalicílico, a mais utilizada nos estudos, ibuprofeno, e principalmente o celecoxibe. Como foi visto neste trabalho, de 10 artigos, 5 (50%) sugerem que os anti-inflamatórios têm efeito benéfico no câncer de mama, os outros 5 sugerem que não.

Sabendo que de 10 estudos clínicos, 5 concluíram que sim e 5 concluíram que não, vê-se uma grande diferença, fazendo-se necessário uma padronização das variáveis analisadas e dos protocolos utilizados. Sendo assim, esse trabalho propõe que novos estudos clínicos devem ser realizados para que de fato a pergunta “os anti-inflamatórios possuem efeitos benéficos no câncer de mama?” possa ser respondida, e para que os anti-inflamatórios possam ser utilizados como adjuvantes no tratamento de câncer de mama associados à quimioterapia anti-neoplásica, podendo prevenir, curar ou retardar o agravamento no câncer de mama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULKHALEQ, L.A. **The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review.** 2018. *Veterinary World*, 11(5): 627-635.

ADCOCK, M.I.; MUMBY, S. *Glucocorticoids.* Springer International Publishing AG 2016
Handbook of Experimental Pharmacology.

AGGARWAL, B.B.; SHISHODIA S., SANDUR, S.K.; PANDEY, M.K.; SETHI G. **Inflammation and cancer: How hot is the link?** *Biochem Pharmacol.* 2006;72:1605–21.

AGGARWAL, B.B.; VIJAYALEKSHMI, R.V.; SUNG, B. **Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: Short-term friend, long-term foe.** *Clin Cancer Res.* 2009;15:425–30.

AHLANDER, J.; BOSCO, G. **The RB/E2F pathway and regulation of RNA processing.** *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 July 3; 384(3): 280–283.

ARNOLD, M.; MORGAN, E. **Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040.** *The Breast* 66 (2022) 15-23.

ATSUMI, T. et al. **Inflammation amplifier: a new paradigm in cancer biology.** *Cancer Res.* 2013; 74(1): 8-14.

AKOBENG, A.K. **Principles of evidence based medicine.** *Arch Dis Child* 2005;90:837–840.

AZER, S.A. **Overview of molecular pathways in inflammatory bowel disease associated with colorectal cancer development.** *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 25, 271–281.

BACCHI, S.; PALUMBO, P. et al. **Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy.** *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 2012, 11, 52-64.

BAYRAKTAR, S.; BAGHAKI, S.; WU, J.; LIU, D. D. et al. **Biomarker Modulation Study of Celecoxib for Chemoprevention in Women at Increased Risk for Breast Cancer: A Phase II Pilot Study.** 2020 American Association for Cancer Research.

BALKWILL, F.; MANTOVANI, A. **Inflammation, and cancer: Back to Virchow?** *Lancet* 2001, 357, 539–545.

BARON, J. et al. **A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas.** *N Engl J Med* 2003; 348:891–9.

BAXTER, R.C. **IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights.** *Nat Rev. Cancer* 2014; 14: 329-41.

BAZAN, G.N.; FLOWER, J.R. **Lipid signals in pain control.** *Nature*, 2002.

BENNETT, A.; BERSTOCK, D. A: RAJA, B. & STAMFORD, I. F. **Survival time after surgery is inversely related to the amounts of prostaglandins extracted from human breast cancers.** 1979. *Br. J. Pharmacol.* 66, 451.

BELO, L. R. et al. **Rev. CEFAC.** 2012 Jan-Fev; 14(1):156-163.

BENNETT, W.M.; HENRICH, W.L.; STOFF, J.S. **The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations.** *Am J Kidney Dis.* 1996 Jul;28(1 Suppl 1):S56-62.

BENS, A.; FRIIS, S.; DEHLENDORFF, C.; JENSEN, M.B.; EJLERTESENjl, B.; KROMAN, N.; CRONIN-FENTON, D.; MELLEMKJAER, L. **Low-dose aspirin use and risk of contralateral breast cancer: a Danish nationwide cohort study.** *Preventive Medicine*, vol. 116, 2018, p. 186-193.

BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective.** *Biochemical Pharmacology* 180 2020. 114147.

Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Disponível em: <https://bvsalud.org>. Acesso em: 31 de janeiro de 2023.

BLAGIH, J. et al. **P53, cancer and the immune response**. Journal of Cell Science (2020) 133, jcs237453.

BOSSCHER, K.; BECK, M.; HAEGEMAN, G. **Classic glucocorticoids versus non-steroidal glucocorticoid receptor modulators: survival of the fittest regulator of the immune system?** Brain Behav. Immun. 24 (7) (2010) 1035–1042.

BOTTING, R.; AYOUB, S. S. **COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen**. Prostaglandinas, Leukotrienes and essential fatty acids 72 (2005) 85-87.

BOTTING, R. **COX-1 and COX-3 inhibitors**. Thrombosis Research 110 (2003) 269 – 272.

BRAY, F.; JERNAL, A.; GREY, N.; FERLAY, J.; FORMAM, D. **Global cancer transitions according to the human development index (2008-2030): a population-based study**. 2012. Lancet Oncol, 13, 790-801.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: **GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.

BRASKY, M. T.; BONNER, R. M.; MOYSICH, B.K. et al. **Genetic variants in COX-2, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and breast cancer risk: the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study**. Breast Cancer Res Treat. 2011 February ; 126(1): 157–165.

CARRASQUILLO, J.; MULSHINE, J.; BUNN, P Jr.; et al. **Indium-111 T101 monoclonal antibody is superior to iodine-131 T101 in imaging of cutaneous T-cell lymphoma**. J. Nucl. Med., 1987, 28:281–87.

CARRASQUILLO, J.; BUNN, P Jr.; KEENAN, A.; et al. **Radioimmuno-detection of cutaneous T-cell lymphoma with ¹¹¹In-labeled T101 monoclonal antibody.** N. Engl. J. Med. 1986, 315:673–80.

CARVALHO, A. W.; CARVALHO, S.D.R.; RIOS-SANTOS, F. **Specific Cyclooxygenase-2 Inhibitor Analgesics: Therapeutic Advances.** Rev. Bras. Anesthesiol 2004; 54 3: 448-464.

CARVALHO, V.P.A.; SILVA, V.; GRANDE, J.A. **Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane.** Diagn Tratamento. 2013;18(1):38-44.

CALALUCE, R.; EARNEST, D.L.; HEDDENS, D.; EINSPAHR, J.G.; ROE, D.; BOGERT, C.L.; MARSHALL, J.R.; ALBERTS, D.S. **Effects of piroxicam on prostaglandin E2 levels in rectal mucosa of adenomatous polyp patients: A randomized phase IIb trial.** Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol. 2000, 9, 1287–1292.

CARWENKA, A.; LANIER, L.L. Natural killer cell memory in infection, inflammation, and cancer. Nature. (vol. 16) 2016.

CLARKE, C.A., CANCHOLA, A.J., MOY, L.M., NEUHAUSEN, S.L., CHUNG, N.T., LACEY, J.V., BERNSTEIN, L. **Regular and low-dose aspirin, other non-steroidal antiinflammatory medications and prospective risk of HER2-defined breast cancer: the California Teachers Study.** Breast Cancer Res. 2017, 19, 52.

CHAN, A.T.; OGINO, S.; FUCHS, C.S. **Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2.** N Engl J Med. 2007; 356:2131–2142.

CLEGG, L.X.; REICHMAN, M.E.; MILLER, B.A. et al. **Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study.** Cancer Causes Control, 2009, 20, 417-35.

COOK, N.R.; LEE, I.M.; GAZIANO, J.M.; GORDON, D.; RIDKER, P.M., MANSON, J.E., HENNEKENS, C.H., BURING, J.E. **Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial.** JAMA 294 (1), 2005, 47–55.

CONAGHAN, PG. **A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity.** Rheumatol Inter. 2012 Jun; 32(6):1491-502.

CORDON-CARDO, C.; PRIVES, C. **At the crossroads of inflammation and tumorigenesis.** J Exp Med. 1999; 190:1367–70.

COUSSENS, LM.; WERB, Z. **Inflammation and cancer.** Nature. 2002; 420:860–7.

COCHRANE methods Bias. **RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.** 2023. Disponível em: <<https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>> Acesso em: 30 de dezembro de 2022.

COCHRANE training. Revman for non-Cochrane reviews. 2023. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman/non-cochrane-reviews>> Acesso em: 02 de Janeiro de 2023.

CROHN, B.B.; ROSENBERG, H. **The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis.** Am. J. Med. Sci. 1925, 170, 220–228.

CUI, J.; JIA, J. **Natural COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: an update.** Curr Med Chem. 2021;28(18):3622-3646.

CRAMER D.W.; HARLOW B.; TITUS-ERNSTOFF L.; BOHLKE K.; WELCH W.R.; GREENBER E.R. **Over-the-counter analgesics and risk of ovarian cancer.** Lancet 1998;351:104–7.

DAY, R.O.; GRAHAM, G.G.; WILLIAMS, K.M. **Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs.** Clin. Rheumatol., 1988, 2, 363-393.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. **Pharmacological management of children with short stature: the role of aromatase inhibitors.** *Jornal de Pediatria* - Vol. 83, Nº 5(Supl), 2007.

DANNENBERG, A. J.; LIPPMAN, S. M.; MANN, J. R., SUBBARAMAIAH, K., & DUBOIS, R. N. **Cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor: Pharmacologic targets for chemoprevention.** *Journal of Clinical Oncology*, (2005). 23(2), 254–266.

DANDAH, O.; NAJAFZADEH, M.; ISREB, M. et al. **Aspirin and ibuprofen, in bulk and nanoforms: Effects on DNA damage in peripheral lymphocytes from breast cancer patients and healthy individuals.** *Mutat Res Gen Tox En* (2018).

DE GROOT, D.J.A.; DE VRIES, E.G.E.; GROEN, H.J.M.; DE JONG, S. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: From lab to clinic.** *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007, 61, 52–69.

DONATTI, L.T.; KOCH, K.H.V.; TAKAYAMA, L.; PEREIRA, R.M.R. **Effects of glucocorticoids on growth and bone mineralization.** 2011. *Jornal de Pediatria* - Vol. 87, Nº 1.

DORES, H. et al. **Detection of Early Sub-Clinical Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients.** *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):328-332.

DOGNE, M-J. HANSON, J. et al. **Coxibs and Cardiovascular Side-Effects: From Light to Shadow.** *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12, 971-975.

DINARELLO, A. C. **Anti-inflammatory agents: Present and future.** *Cell.* 2010 March 19; 140(6): 935–950.

DUFFY MJ, REILLY D, MCDERMOTT E, O'HIGGINS N, FENNELLY JJ, ANDREASEN. **PA: Urokinase plasminogen activator as a prognostic marker in different subgroups of patients with breast cancer.** *Cancer* 1994, 74(8):2276-2280.

DUGGAN, C.; WANG, Y.C.; XIAO, L.; MCTIERNAN, A. **Aspirin and Serum Estrogens in Postmenopausal Women: a Randomized Controlled Clinical Trial.** *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 September ; 7(9): 906–912.

ESTRELA, C. **Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa.** 3ª. ed. Porto Alegre: Artes Medicas, 2018. 725 p.

ELWOOD, C. P.; GALLAGHER, M. A. et al. **Aspirin, salicylates, and cancer.** *The Lancet*. Vol 373, 2009.

FABI, A.; METRO, G.; PAPALDO, P.; MOTTOLESE, M.; MELUCCI, E.; CARLINI, P.; SPERDUTI, I.; RUSSILLO, M.; GELIBTER, A.; Ferretti, G.; et al. **Impact of celecoxib on capecitabine tolerability and activity in pretreated metastatic breast cancer: Results of a phase II study with biomarker evaluation.** *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007, 62, 717–725.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT R., et al. **Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods, and major patterns in GLOBOCAN 2012.** *Int J Cancer*, 2015. 136, E359-E86.

FERLAY, J.; SHIN, HR.; BRAY, F. et al (2010). **Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.** *Int J Cancer*, 127, 2893-917.

FERREIRA, C.J.; PATINO, M.C. **Tipos de desfecho em pesquisa clínico.** *J Bras Pneumol.* 2017;43(1):5-5.

FIOLET, T.; SROUR, B.; SELLEM, L. et al. **Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort.** *BMJ.* 2018;360:k322. Published 2018 Feb 14.

FITZMAURICE, C. ; DICKER, D. ; PAIN, A. ; et al. **The Global Burden of Cancer 2013.** 2015. *JAMA Oncol*, 1, 505-27.

FIGUEIREDO, V.I.R.C. **The unusual paradox of cancer-associated inflammation: an update.** *J Bras Patol Med Lab.* 2019; 55(3):321-332.

- FLOWER, J. R. **The development of cox-2 inhibitors.** Nature reviews. Vol. 2, 2003.
- FORMAN, J.H.; ZHANG,H. **Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy.** Nature. 2021.
- FULTON, A.; ROI, L.; HOWARD, L.; RUSSO, J.; BROOKS, S. & BRENNAN, M. J. **Tumor-associated prostaglandins in patients with primary breast cancer: relationship to clinical parameters.** Breast Cancer Res. Treat. 1982, 2, 331–337.
- GARATTINI, S. **New approaches to cancer therapy.** Ann Oncol. 2003;14:813-6.
- GABRIEL, S.A.; BETELI, B.C. et al. **Aspirin resistance and atherothrombosis.** Braz J Cardiovasc Surg 2007; 22(1): 96-103.
- GARCÍA, R.; L.A., GONZÁLEZ-PÉREZ, A. **Risk of breast cancer among users of aspirin and other anti-inflammatory drugs.** Br. J. Cancer 91, 2004; 525–529.
- GALVÃO, F. T.; PEREIRA, G. M. **Rating the quality of evidence of systematic reviews.** 2015. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 24(1):173-175, jan-mar 2015.
- GLEZER, I.; MARCOURAKIS, T; AVELLAR, M.; GORENSTEIN, C.; SCAVONE, C. **The role of the transcription factor NF-kB in the molecular mechanisms of action of psychoactive drugs.** Rev. Bras. Psiquiatr., 2000; 22(1): 25-30.
- GIERACH, G.L.; LACEY, J.V.; SCHATZKIN, A.; LEITZMANN, M.F.; RICHESSON, D.; HOLLENBECK, A.R.; BRINTON, L.A. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk in the National Institutes of Health–AARP diet and health study.** Breast Cancer Res. 2008; 10 (2), R38.
- GRIVENNIKOV, S.I.; GRETEN, F.R.; KARIN, M. **Immunity, inflammation, and cancer.** Cell. 2010; 140(6): 883-99.

GRIDLEY, G.; MCLAUGHLIN, J.K.; EKBOM, A.; KLARESKOG, L.; ADAMI HO, HACKER DG, et al. **Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis.** J Natl Cancer Inst 1993;85:307–11.

GRETEN, R.F.; GRIVENNIKOV, I.S. **Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences.** Immunity 51; 2019 Elsevier Inc.

GHONCHEH, M.; POURNAMDAR, Z.; SALEHINIYA, H. **Incidence and mortality and epidemiology of Breast Cancer in the world.** Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 17, Cancer Control in Western Asia Special Issue, 2016.

GORADEL, H. N. et al. **Cyclooxygenase-2 in cancer: a review.** J Cell Physiol 2019 May;234(5):5683-5699.

GOUYA, G.; ARRICH, J.; WOLZT, M. et al. **Antiplatelet Treatment for Prevention of Cerebrovascular Events in Patients With Vascular Diseases.** Stroke, 2014. 492-503.

GUPTA, R.A., DUBOIS, R.N. **Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2.** Nat Rev Cancer 2001;1:11–21.

GURRAM, B.; ZHANG, S.; LI, M.; LI, H.; XIE, Y.; CUI, H.; PENG, X. **Celecoxib conjugated fluorescent probe for identification and discrimination of cyclooxygenase-2 enzyme in cancer cells.** Analytical Chemistry, 2018; 90, 5187–5193.

GRUDINZKY, M.; CAMBRUZZI, E.; LAHUDE, E. et al. **Expressão da cox-2 e CD105 no câncer de mama e sobrevida livre de doença.** Rev Assoc Med Bras 2006; 52(4): 275-80.

HARRIS, S.G. ; PADILLA, J. ; KOUMAS L., et al. **Prostaglandins as modulators of immunity.** Trends Immunol 2002;23:144–50.

HARRIS, R. E.; NAMBOODIRI, K. K. & FARRAR, W. B. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer.** Epidemiology 1996;7, 203–205

HARRIS, R.E.; CHLEBOWSKI, R.T.; JACKSON, R.D.; FRID, D.J.; ASCENSEO, J.L.; ANDERSON, G.; LOAR, A.; RODABOUGH, R.J.; WHITE, E.; MCTIERNAN, A. **Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Prospective results from the Women's Health Initiative.** *Cancer Res.* 2003, 63, 6096–6101.

H. BARZAMAN, J; KARAMI, Z.; ZAREI, A.; HOSSEINZADEH, M. H.; KAZEMI, S.; MORADI-KALBOLANDI, E.; SAFARI, L.; FARAHMAND. **Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments.** *International Immunopharmacology*, Vol. 84, 2020, 106535, ISSN 1567-5769,

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. **The hallmarks of cancer.** *Cell* 2000, 100, 57–70.

HANKER, B.A.; SUDHAN, R.D. et al. **Overcoming endocrine resistance in breast cancer.** *Cancer Cell.* 2020 April 13; 37(4): 496–513.

HARIRFOROOSH, S.; JAMALI, F. **Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs.** *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(6):669-81.

HARIRFOROOSH, S.; ASGHAR, W.; JAMALI, F. **Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications.** *J Pharm Pharm Sci.* 2013; 16(5) 821 – 847.

HEGI, R.T.; BOMBELI, T.; SEIFERT, B.; BAUMANN, C. P. et al. **Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac.** *British Journal of Anaesthesia* 92 (4): 523±31 (2004).

HOLMES, M.D.; CHEN, W.Y.; LI L.; HERTZMARK, E.; SPIEGELMAN, D.; HANKINSON, S.E. **Aspirin intake and survival after breast cancer.** *J Clin Oncol.* 2010; 28:1467–1472.

HOEPELMAN, GALLIN, J.I., SNYDERMAN, R., EDS.; LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS PUBLISHERS: PHILADELPHIA, A. **Inflammation. Basic Principles and Clinical Correlates**, 3rd ed.; PA, USA, 2001; Volume 58, p. 1335. ISBN 0397517599.

HOWE HL, WINGO PA, THUN MJ, RIES LA, ROSENBERG HM, FEIGAL EG, et al. **Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends.** J Natl Cancer Inst 2001; 93:824–42.

HOWE, R.L. **Inflammation, and breast cancer Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer.** Breast Cancer Research 2007, 9:210.

HSIEH, F.H. **Primer to the immune response.** Ann Allergy. Asthma Immunol., 2014; 113: 333.

HUDSON, G.A.; GIERACH, L.G.; MODUGNO, F.; SIMPSON, J.; WILSON, W.J. **Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and serum total estradiol in postmenopausal women.** 2008. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(3).

HUMPTON, T.J., HOCK, A.K., MADDOCKS, O.D.K. et al. **p53-mediated adaptation to serine starvation is retained by a common tumour-derived mutant.** *Cancer Metab* 6, 18 (2018).

INCA. Instituto nacional de câncer. Ministério da Saúde. **O que é câncer?**. 2020. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>> Acesso em: 20 de Jun. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2019a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas-ajustadas/neoplasia-maligna-da-mama-feminina-e-colo-do-utero> Acesso em: 12 maio 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação.** Rio de Janeiro: INCA, 2019b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/situacao-do-cancer-de-mama-no-brasil-sintese-de-dados-dos-sistemas-de-informacao> Acesso em: 10 agosto 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (MINISTÉRIO DA SAÚDE). **Outubro Rosa – 2022. Eu cuido da minha saúde todos os dias. E você?**. 2022. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/campanhas/outubro-rosa/2022/eu-cuido-da-minha-saude-todos-os-dias-e-voce> Acesso em: 20 dezembro de 2022.

INCA – GOV. **Como surge o câncer?** 2022. Disponível em: < <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>> Acesso em: 10 de Outubro de 2022.

INCA – MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Câncer de mama: vamos falar sobre isso?** 2022. Disponível em: www.inca.gov.br Acesso em: 20 de novembro de 2022.

ISAKSON, P.; KURUMBAIL, R. G.; GIERSE, J. K.; SEIBERT, K. & MAZIASZ, T. J. **In Therapeutic Roles of Selective Cox-2 Inhibitors** (eds Vane, J. R. & Botting, R. M.) 48–59 (William Harvey, London, 2001).

ISOMAKI HA, HAKULINEN T, JOUTSENLAHTI U. **Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis.** J Chronic Dis 1978;31:691–6.

ITHIMAKIN, S.; DAY, C.K. et al. **HER2 drives luminal breast cancer stem cells in the absence of HER2 amplification: Implications for efficacy of adjuvant trastuzumab.** Cancer Res. 2013 March 1; 73(5): 1635–1646.

JADAD, A. R. et al. **Assessing the Quality of Reports of Randomized.** Controlled Clinical Trials 17:1-12; 1996.

JANNE PA, MAYER RJ. **Chemoprevention of colorectal cancer.** N Engl J Med 2000;342:1960–8

JOHNSON, M.H. **Essential Reproduction.** John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex. (2012).

JORDAN, J.M. **Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/ Surgical Management.** JAMA, (2008) 299: 1840-1841.

J.A. MITCHELL, P.; AKARASEREENONT, C. THIEMERMANN, R.J.; FLOWER, J.R. VANE. **Selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase**, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 1993; 11693–11697.

J.-P. COURADE, D.; BESSE, C.; DELCHAMBRE, N.; HANOUN, M.; HAMON, A.; ESCHALIER, F.; CAUSSADE, A.; CLOAREC. **Acetaminophen distribution in the rat central nervous system**. Life Sci. 69 (2001) 1455–1464.

KARIN, M. **Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression**. Nature. 2006;441:431–6.

KALGUTKAR, S. A.; ZHAO, Z. **Discovery and Design of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors as Non-Ulcerogenic, Anti-Inflammatory Drugs with Potential Utility as Anti-Cancer Agents**. Current Drug Targets, 2001, 2, 79-106.

KENT, N.L.; LEONE, G. **The broken cycle: E2F dysfunction in cancer**. Nature. 2019.

KHUDER SA, MUTGI AB. **Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis**. Br J Cancer 2001;84:1188–92.

KIM, E.-H.; HONG, K.-S.; HONG, H.; HAHM, K.B. **Detouring the undesired route of helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis**. Cancers 2011, 3, 3018–3028.

KRIEGHOFF-HENNING E, FOLKERTS J, PENZKOFER A, WEG-REMERS S. **Cancer – an overview**. Med Monatsschr Pharm. 2017 Feb;40(2):48-54. English, German. PMID: 29952494.

KIM, M., LOZANO, G. **Mutant p53 partners in crime**. *Cell Death Differ* **25**, 161–168 (2018).

KIRSH, A. V.; KREIGER, N.; COTTERCHIO, M.; SLOAN, M.; THEIS, B. **Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use and Breast Cancer Risk: Subgroup Findings**. Am J Epidemiol 2007;166:709–716.

KOLAK, A.; KAMIŃSKA, M.; SYGIT, K.; BUDNY, A.; SURDYKA, D.; KUKIELKA-BUDNY, B.; BURDAN, F. **Primary and secondary prevention of breast cancer.** *Ann Agric Environ Med.* 2017; 24(4): 549–553. doi: 10.26444/aaem/75943.

KOLLMORGEN, G. M.; KING, M. M.; KOSANKE, S. D. & DO, C. **Influence of dietary fat and indomethacin on the growth of transplantable mammary tumors in rats.** *Cancer Res.* 1983; 43, 4714–4719.

KONO, H. & ROCK, K. L. **How dying cells alert the immune system to danger.** *Nat. Rev. Immunol.* 8, 279–289 (2008).

KLIFTO, K.M. et al. **Perioperative systemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in women undergoing breast surgery (Review).** 2021. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

KUNE, G.A.; KUNE, S.; WATSON, L.F. **Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations and medications: Case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study.** *Int. J. Epidemiol.* 2007, 36, 951–957.

KUNNUMAKKAR, B.A. et al. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? *J Transl Med* (2018) 16:14.

LAZZERONI, M.; GUERRIERI-GONZAGA, A. et al. **Breast ductal lavage for biomarker assessment in high risk women: rationale, design and methodology of a randomized phase II clinical trial with nimesulide, simvastatin and placebo.** *BMC Cancer* 2012, 12:575.

LI, Z.G.; LIU, T.F.; XIE, W.B.; ZHOU, J.; DING, Y.Q. **Association of abnormal cyclooxygenase-2 gene expression with colorectal carcinoma metastasis.** *J. South. Med. Univ.*, 2006, 26(10), 1408-1411.

LU et al. **Aspirin as a potential modality for the chemoprevention of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies from 857,831 participants.** *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 25), pp: 40389-40401.

LUKASIEWICZ, S. et al. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies— An Updated Review. *Cancers* 2021, 13, 4287.

LIN, E. Y.; NGUYEN, A. V.; RUSSELL, R. G. & POLLARD, J. W. **Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy.** *J. Exp. Med.* 193, 727–740 (2001).

LONGUI, C. A. **Glucocorticoid therapy: minimizing side effects.** *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(5 Suppl):S163-171.

MAGALHÃES, S.W.; CORRÊA, M.C.; ALENCASTRO, B.R.; NAGEN, J.T. **Bases moleculares da ação anti-inflamatória dos ácidos oleonólicos e ursólico sobre as isoformas da ciclo-oxigenase por *docking* e dinâmica molecular.** *Quim. Nova*, Vol. 35, No. 2, 241-248, 2012.

MAAHS, S.G.; MACHADO, C.D.; JECKEL-NETO, A. E.; MICHAELSEN, S.V. **Cyclin D1 expression and cervical metastases in squamous cell carcinoma of the mouth.** *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2007; 73(1): 93-100.

MAHBOUBI RABBANI, I.M.S.; ZARGHI, A. **Seletive COX-2 inhibitors as anticancer agents: a patent review (2014-2018).** *Expert opinion on therapeutic patents.* 2019. 1-21.

MATTIUZZI, C.; LIPPI, G. **Current cancer epidemiology.** *Journal of Epidemiology and Global Health* Vol. 9(4); December (2019), pp. 217–222.

MANTOVANI, A. **Cancer: Inflammation by remote control.** *Nature.* 2005;435:752–3.

MAEDA H.; AKAIKE, T. **Nitric oxide and oxygen radicals in infection, inflammation, and cancer.** *Biochemistry (Mosc)* 1998;63:854–65.

MENEZES, F. R.; BERGMANN, A.; THULER, S. C. L. **Alcohol consumption and risk of cancer: a Systematic Literature Review.** *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(9), 2013. 4965-4972.

MEDZHITOV, R. **Origin and physiological roles of inflammation.** NATURE, 2008, vol. 454.

MENTA, A. et al. **Inflammatory breast câncer: what to know about this unique, aggressive breast cancer.** Surg. Clin North Am. 2018. 98(4):787-800.

MCTIERNAN, A. et al. **Physical activity in cancer prevention and survival: a systematic review.** Med Sci Sports Exerc. 2019; 51(6): 1252-1261.

MCTIERNAN, A.; WANG, CY.; SORENSEN, B.; XIAO, L. **No Effect of Aspirin on Mammographic Density in a Randomized Controlled Clinical Trial.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 May ; 18(5): 1524–1530.

MISRA, S.; SHARMA, K. **COX-2 Signaling and Cancer: New Players in Old Arena.** Curr. Drug Targets, 2014, 15, 347-359.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INCA. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação.** 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br>. Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.** 2021. 1 ed. Versão eletrônica. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br>. Acesso em: 31 de Janeiro de 2023.

MOKHTARI, B. R.; HOMAYOUNI, S. T.; BALUCH, N.; MORGATSKAYA, E.; KUMAR, S.; DAS, B.; YEGER, H. **Combination therapy in combating cancer.** Oncotarget, 2017, Vol. 8 (23). 38022-38043.

MOTOKURA, T. et al. **A novel cyclin encoded by a bcl1-linked candidate oncogene.** Nature 1991;350:512-5.

MOHAMMAD, S.; RAM, H.; Gupta, P.N.; HUSAIN, N.; BHATT, M.L.B. **Overexpression of COX-2 in oral squamous cell carcinoma patients undergoing chemoradiotherapy.** Nat. J. Maxillofacial Surg., 2011, 2, 17-21.

MURATA, M. **Inflammation and cancer**. Environmental health and preventive medicine, 2018. 23:50.

NIGAM, S., HONN, K.V., MARNETT, L.J. and WALDEN, T. Jr., editors. **Eicosanoids and other Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Radiation Injury**: Proceedings of the 2nd International Conference September 17-21, 1991 Berlin, FRG. Vol. 71. (2012) Springer Science and Business Media.

NORRISH, A.E.; JACKSON, R.T.; MCRAE, C.U. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer progression**. Int J Cancer 1998;77:511–5.

OLIVEIRA, M.V.; ALDRIGHI, M.J.; RINALDI, F.J. **Quimioprevenção do câncer de mama**. Rev. Assoc Med Bras 2006; 52(6):435-9.

OH, Y. **IGF-independent regulation of breast cancer growth by IGF binding proteins**. Breast Cancer Res. Treat. 1998; 47: 283-93.

ORAY, M.; ABUSAMRA, K. et al. **Long-term side effects of glucocorticoids**. Expert Opinion on Drug Safety. 2016. 15(4), 457-465.

PAGE, M.J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D. et al. **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews**. BMJ 2021;372:n71.

PARKER, B.; VASSOS, A.; HALPERN, S.; et al. **Radioimmunotherapy of human B-cell lymphoma with 90Y-conjugated antiidiotype monoclonal antibody**. Cancer Res. 1990; 50:1022s–28s.

PATRIGNANI, P.; PATRONO, C. **Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs**. Biochim. Biophys. Acta (2014).

PATRONO C.; COLLER B. et al **Plateletactive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy**. Chest. 2004;126(3 suppl):234S-64S.

PAGANINI-HILL, A.; CHAO, A.; ROSS, R.; HENDERSON, B. **Aspirin use and chronic diseases: a cohort study of the elderly.** Br Med J 1989; 299:1247–50.

PEDROSO, R.C.; BATISTA, L.F. **O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais.** Rev. Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde. V.3,n 01:Janeiro-julho, 2017, ISSN:24479330.

PELLY, S. V. et al. **Anti-inflammatory drugs remodel the tumor immune environment to enhance immune checkpoint blockade efficacy.** Cancer Discov. 2021 October 01; 11(10): 2602–2619.

PHILIP, M.; ROWLEY, D.A.; SCHREIBER, H. **Inflammation as a tumor promoter in cancer induction.** Semin. Cancer Biol. 2004, 14, 433–439.

PHUNG, T. M.; TIN TIN, S.; ELWOOD, M. J. **Prognostic models for breast cancer: a systematic review.** BMC Cancer, 2019. 19:230.

POLLARD, JW. **Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis.** Nat Rev Cancer. 2004;4:71–8.

PEROU, C. et al. **Molecular portraits of human breast tumours.** Nature. 2000; 406:747–752.

PERCARIO, R. et al. **The complex network between inflammation and colorectal cancer: a systematic review of the literature.** Cancers 2021, 13, 6737.

QI, LU et al. **COX-2/PGE2 upregulation contributes to the chromosome 17p-deleted lymphoma.** Oncogenesis (2023) 12:5.

QIN, W.; ZHU, W.; HEWETT, E. J. et al. **uPA is upregulated by high dose celecoxib in women at increased risk of developing breast cancer.** BMC Cancer 2008, 8:298.

RAHME, E., GHOSN, J., DASGUPTA, K., RAJAN, R., HUDSON, M. **Association between frequent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer.** BMC Cancer 5, 2005; 159.

RAJ, V., BHADARIA, A. S., SINGH, A. K., KUMAR, U., RAI, A., KESHARI, A. K., SAHA, S. **Novel 1, 3, 4-thiadiazoles inhibit colorectal cancer via blockade of IL-6/COX-2 mediated JAK2/STAT3 signals as evidenced through data-based mathematical modeling.** Cytokine. 2018.

RAYBURN, E.R.; EZELL, S.J.; ZHANG, R. **Anti-inflammatory agents for cancer therapy.** Mol. Cell Pharm. 2009, 1, 29–43.

ROBERTS L.J., MORROW J.D. **Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout.** Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics; 2001.

RETSKY, M.; DEMICHELI, R.; HRUSHESKY, M.J.W. et al. **Reduction of Breast Cancer Relapses with Perioperative Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: New Findings and a Review.** Current Medicinal Chemistry, 2013, 20, 4163-4176.

RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, A.G. **Prostaglandins, and inflammation.** Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 May ; 31(5): 986–1000.

ROLLAND, P. H.; MARTIN, P. M.; JACQUEMIER, J.; ROLLAND, A. M. & TOGA, M. **Prostaglandin in human breast: evidence suggesting that an elevated prostaglandin production is a marker of high metastatic potential for neoplastia cells.** J. Nati. Cancer Inst. 1980; 64, 1061–1070.

RUFFIN, T. M. et al. **Suppression of human colorectal mucosal prostaglandins: determining the lowest effective aspirin dose.** Journal of the National Cancer Institute. 1997. vol. 89 (15).

SCHAFFER, A. I. MD. **Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systematic hemostasis.** Therapeutic Review. J Clin Pharmacol 1995;35:209-219

SABICHI, A.L.; LEE, J.J.; GROSSMAN, H.B.; LIU, S.; RICHMOND, E.; CZERNIAK, B.A.; DE LA CERDA, J.; EAGLE, C.; VINER, J.L.; PALMER, J.L.; et al. **A randomized controlled trial of celecoxib to prevent recurrence of nonmuscle-invasive bladder cancer.** *Cancer Prev. Res. (Phila.)* 2011, 4, 1580–1589.

SAUTER, R. E.; QIN, W.; HEWETT, E. J. et al. **Celecoxib concentration predicts decrease in prostaglandin E2 concentrations in nipple aspirate fluid from high risk women.** *BMC Cancer* 2008, 8:49.

SANTOS, C.M.C. et al. **A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências.** *Rev. Latino-am Enfermagem* 2007, 15(3).

SANTILLI, F.; BOCCATONDA, A.; DAVI, G.; CIPOLLONE, F. **The Coxib case: Are EP receptor really guilt?** *Atherosclerosis* 249 (2016) 164-173.

SCHAWB, B. R.; KATO, S.; CRAIN, B. et al. **A window-of-opportunity biomarker study of etodolac in resectable breast cancer.** 2015. *Cancer Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd.

SANDLER, R. et al. **A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer.** *New England Journal of Medicine* 2003; 348:883–90. 2003 May 8;348(19):1939.

SINGH, N., BABY, D., RAJGURU, J. P., PATIL, P. B., THAKKANAVAR, S. S., & PUJARI, V. B. **Inflammation and cancer.** *Annals of African medicine*, 2019; 18(3), 121–126.

SILVA, A. P.; RIUL, S. S. **Breast cancer: risk factors and early detection.** *Rev. Bras. Enferm, Brasília* 2011 nov-dez; 64(6): 1016-21.

SMALLEY, W.; DUBOISB, R.N. **Colorectal cancer and non-steroidal antiinflammatory drugs.** *Adv Pharmacol* 1997;39:1–20.

SMITH, L.W.; DEWITT, L.D.; GARAVITO, M.R. **CYCLOOXYGENASES: Structural, Cellular, and Molecular Biology**. *Annu. Rev. Biochem.* 2000. 69:145–82.

SUNG, H.; FERLAY, J. et al. **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–249.

SCHERHOLZ, M. et al. **Chronopharmacology of glucocorticoids**. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019. 151-152:245-261.

TAKETO M. **Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part I)**. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1529–36.

TAKETO M. **Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part II)**. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1609–20.

TOBIAS, K. D.; AKINKUNOLIE, O.A. et al. **Markers of Inflammation and Incident Breast Cancer Risk in the *Women's Health Study***. *Am J Epidemiol.* 2018;187(4):705–716.

THOMPSON, A. P.; HUANG, C.; YANG, J. et al. **Sulindac, a non-selective NSAID, reduces breast density in postmenopausal women with breast cancer treated with aromatase inhibitors**. *Clin Cancer Res.* 2021 October 15; 27(20): 5660–5668.

YIN*, T.; GUOPING WANG*, TINGHONG YE & YONGSHENG WANG. **Sulindac, a non-steroidal antiinflammatory drug, mediates breast cancer inhibition as an immune modulator**. *Scientific Reports*, 2016; 6:19534.

TERRY, M., GAMMON, M.D., ZHANG, F., et al. **Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk**. *JAMA* 291 (20), 2004, 2433–2440.

THUN M.J.; NAMBOODIRI M.M.; CALLE E.E.; FLANDERS W.D.; HAETH C.W.; Jr. **Aspirin use and risk of fatal cancer**. *Cancer Res* 1993; 53:1322–7.

THUN, J.M.; HENLEY, J.S.; CALLE E. E. **Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists.** *Oncogene*. 2002. 21;21 (48):7307-25.

TRAN, T., LOWMAN, X., REID, M. et al. **Tumor-associated mutant p53 promotes cancer cell survival upon glutamine deprivation through p21 induction.** *Oncogene* **36**, 1991–2001 (2017).

REINERT, T. AND BARRIOS, C. **Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016.** *Ther Adv Med Oncol* 2015, Vol. 7(6) 304–320.

U. VERONESI, P.; BOYLE, A.; GOLDBIRSCHE, R.; ORECCHIA, G. **Breast cancer.** *Lancet* 2005; 365: 1727–41.

VANE, R. J. & BOTTING, M. R. **Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action.** *Inflamm. res.* 47, Supplemet 2, 1998. 78-87.

VANE, R.J.; BAKHLE, S.Y.; BOTTING, M.R. **Cyclooxygenases 1 and 2.** *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998. 38:97–120.

VANDEWALLE, J.; LUYPAERT, A. et al. **Therapeutic mechanisms of glucocorticoids.** Springer International Publishing AG 2016 *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2018. 299(1), 42-54.

VIERA, C. S. D. et al. **Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação.** *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(1):42-7.

VRIES, J.F.E. **Imaging of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Expression: Potential Use in Diagnosis and Drug Evaluation.** *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12, 3847-3856

WANNMACHER, L.; BREDMEIER, M. **Antiinflamatórios não-esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2.** ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº 2 Brasília, Janeiro de 2004.

WANG, B.; WU, L. et al. **Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets.** *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2021) 6:94.

WANG, D.; DUBOIS, R.N. **Prostaglandins and cancer.** *Gut* 2006, 55, 115–122.

WANG, H.; WANG, Y.; RAYBURN, E.; HILL, D.; RINEHART, J.; ZHANG, R. **Dexamethasone as a chemosensitizer for breast cancer chemotherapy: Potentiation of the antitumor activity of adriamycin, modulation of cytokine expression, and pharmacokinetics.** *Int. J. Oncol.* 2007, 30, 947–953.

WADDELL, W.R.; LOUGHRY, R.W. **Sulindac for polyposis of the colon.** *J. Surg. Oncol.* 1983, 24, 83–87.

WAGNER, W.; KHANNA, P.; FURST DE. **Nonsteroidal AntiInflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout.** *Basic & Clinical Pharmacology*, 2003.

W. XIE, J.G. CHIPMAN, D.L. ROBERTSON, R.L. ERIKSON, D.L. SIMMONS. **Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88 (1991) 2692–2696.

World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. **Cancer preventability estimates for diet, nutrition, body fatness, and physical activity.** 2017.

World Cancer Research Fund International. **Breast cancer statistics.** 2022.

YANG, Y.S.; KORNELIUS, E.; CHIOU, Y.J. et al. **Low-Dose Aspirin Reduces Breast Cancer Risk in Women with Diabetes: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan.** *JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH* Volume 00, Number 00, 2017 ^a Mary Ann Liebert, Inc.

YANG, M.; CHEN, J.; WEI, W. **Dimerization of glucocorticoid receptors and its role in inflammation and immune responses.** *Pharmacological Research*, vol. 166. 2021.

YAGHJYAN, L.; ELIASSEN, H.A.; COLDITZ, G. et al. **Associations of aspirin and other anti-inflammatory medications with breast cancer risk by the status of COX-2 expression.** *Breast Cancer Research* (2022) 24:89.

YEUNG, Y. T.; AZIZ, F.; GUERRERO-CASTILLA, A.; ARGÜELLES, S. **Signaling pathways in inflammation and anti-inflammatory therapies.** *Current pharmaceutical design.* 2018, 24, 1449-1484.

ZAPPAVIGNA, A. M.; COSSU, A. GRIMALDI, M.; BOCCHETTI, G. A.; FERRARO, G. F.; NICOLETTI, R.; FILOSA E M.; CARAGLIA. **Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents.** *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2605;

ZHAO, H. et al. **Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention.** *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2021) 6:263.

ZHANG, S.M.; COOK, N.R.; MANSON, J.E.; LEE, I.M.; BURING, J.E. **Low-dose aspirin and breast cancer risk: Results by tumour characteristics from a randomised trial.** *Br. J. Cancer* 2008, 98, 989–991.

ZHANG, Y.; COOGAN, F. P.; PALMER, R. J. et al. **Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of breast cancer: the Case-Control Surveillance Study revisited.** *Am J. Epidemiol.* 2005. 15;162(2):165-70.

ZHANG, L.; SHAY, J.W. **Multiple roles of APC and its therapeutic implications in colorectal cancer.** *J. Natl. Cancer Inst.* 2017, 109.

ZHANG, Z.; CHEN, F.; SHANG, L. **Advances in antitumor effects of NSAIDs.** *Cancer Management and Research* 2018:10.

ZHONG, B., SHEN, H., SUN, X., WANG, H., ZHANG, Y. and SUN, Z. **Additive effects of ulinastatin and docetaxel on growth of breast cancer xenograft in nude mice and expression of PGE2, IL-10, and IL-2 in primary breast cancer cells.** *Cancer Biother. Radiopharm.* 2012; 27: 252-258.