

ORIGINAL ARTICLE

Uso de ácido acetilsalicílico, metformina e estatinas e o cancro da próstata: impacto sobre as características patológicas e risco de recidiva bioquímica



Virgínia Rodrigues^{a,*}, Emanuel Dias^{a,b}, Paulo Mota^{a,b}, Agostinho Cordeiro^b e Francisco Botelho^{b,c}

^a Mestrado Integrado em Medicina na Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga, Portugal

^b Serviço de Urologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

^c Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 27 de novembro de 2014; aceite a 22 de abril de 2015

Disponível na Internet a 20 de julho de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Cancro da próstata;
Ácido acetilsalicílico;
Metformina;
Estatinas;
Recidiva bioquímica

Resumo

Introdução: O impacto do uso de ácido acetilsalicílico (AAS), metformina e estatinas no cancro da próstata pode ter grande importância, mas este ainda não é claro dado que estudos anteriores mostraram resultados controversos. Este estudo pretende avaliar a possível associação do consumo de AAS, metformina e estatinas com as características patológicas e o risco de recidiva bioquímica (RB) das neoplasias prostáticas.

Materiais e métodos: Analisaram-se 311 doentes submetidos a prostatectomia radical (PR) no Hospital de Braga entre janeiro de 2010 e junho de 2014. Os dados foram obtidos através dos registos clínicos e foi calculada a associação bruta e ajustada entre o uso de cada fármaco e o antígeno específico da próstata (PSA), estadió patológico, score de Gleason, presença de margens cirúrgicas positivas e risco de recidiva bioquímica.

Resultados: Dos 311 pacientes, 26 (8,4%) estavam medicados com AAS, 35 (11,3%) com metformina e 112 (36%) com estatinas. Os indivíduos medicados com AAS apresentaram um valor de PSA inferior comparativamente com os não medicados (5,9 vs. 8,9 ng/mL; $p=0,008$). O seu uso foi um preditor independente de margens cirúrgicas positivas (OR = 3,77; IC 95%: 1,45-9,78). O uso de metformina estava associado a estádios patológicos mais avançados, nomeadamente pT3b (20 vs. 7,7%; $p=0,048$). Não foram detetadas outras associações entre o cancro da próstata e a utilização de AAS, metformina ou estatinas.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: virginia.rodrigues91@gmail.com (V. Rodrigues).

Conclusão: O uso de AAS, metformina e estatinas não tem efeito benéfico claro sobre o cancro da próstata, observando-se, pelo contrário, neste estudo uma associação entre o uso de metformina e estádios patológicos mais avançados. Estes resultados deverão ser validados noutros estudos com amostras maiores e com maior tempo de seguimento. Confirma-se a associação já detetada noutros estudo que os doentes com cancro da próstata a tomar AAS têm PSA mais baixos, cujo mecanismo deverá ser esclarecido futuramente.

© 2015 Associação Portuguesa de Urologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Acetylsalicylic acid;
Metformin;
Statins;
Biochemical
recurrence

Use of acetylsalicylic acid, metformin and statins and prostate cancer: Impact on the pathological characteristics and risk of biochemical recurrence

Abstract

Background: The impact of using ASA (acetylsalicylic acid), metformin and statins on the prostate cancer may be significant, but is not clear and findings from previous studies are inconsistent. This study aims to evaluate the relationship between the use of ASA, metformin and statins and the pathological characteristics and risk of biochemical recurrence (BCR) of prostate cancer.

Methods: A total of 311 patients submitted to radical prostatectomy (RP) at Hospital de Braga between January 2010 and June 2014 were analyzed. Data were obtained from clinical records and the crude and adjusted association between the use of a specific drug and prostate specific antigen (PSA), pathological stage, Gleason score, positive surgical margin and risk of biochemical recurrence were calculated.

Findings: Overall, 26 (8.4%) of the patients used ASA, 35 (11.3%) metformin and 112 (36%) statins. The ASA users had a lower PSA compared with the non users (5.9 vs. 8.9 ng/mL; $p=0.008$). Its use was an independent predictor of positive surgical margin (OR = 3.77; IC 95%: 1.45-9.78). The use of metformin was associated with advanced pathological stages, more precisely pT3b (20% vs. 7.7%; $p=0.048$). No other differences were detected between ASA, metformin and statins users.

Conclusions: The use of ASA, metformin and statins has no beneficial effect on prostatic cancer patients. On the opposite, an association between the use of metformin and advanced pathological stages was observed. These results should be validated in other larger samples and longer follow-up. The association between the use of ASA and lower PSA was already detected in other studies, whose mechanism should be clarified in future

© 2015 Associação Portuguesa de Urologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O cancro da próstata constitui atualmente o cancro não cutâneo mais frequente nos indivíduos do sexo masculino no norte da América e na Europa^{1,2}. É também, no mundo ocidental, a segunda maior causa de morte por cancro nos homens depois do cancro do pulmão^{1,2}.

A prostatectomia radical (PR) é uma das abordagens terapêuticas mais utilizada em doentes com cancro da próstata localizado³, contudo, quase 40% dos pacientes intervençados apresentam recidiva bioquímica (RB)⁴. Este atual problema de saúde pública apresenta como fatores de risco não modificáveis bem estabelecidos a idade avançada, a raça negra e a história familiar^{5,6}.

No intuito de estabelecer possíveis estratégias de prevenção primária ou secundárias têm sido estudados outros fatores de risco e prognóstico. A exposição a hormonas endógenas, a ingestão de gorduras, a obesidade, os

hábitos tabágicos e alcoólicos, a exposição ocupacional e a atividade física são exemplos de fatores investigados, mas com resultados ainda inconclusivos⁷. Existe evidência da redução da incidência do cancro da próstata em indivíduos medicados com inibidores da 5- α -redutase, mas este efeito está associado a um discutível aumento da incidência dos tumores histologicamente mais agressivos⁸. Para além destes, nos últimos anos foram desenvolvidos vários estudos que avaliam os efeitos da administração de determinados fármacos, nomeadamente do ácido acetilsalicílico (AAS), metformina e estatinas, na supressão e proliferação das células tumorais.

O AAS é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), comumente prescrito em indivíduos com idade avançada como prevenção primária ou secundária de doenças cardiovasculares⁹. A inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2) pelo AAS tem sido investigada como um mecanismo antitumoral. O seu efeito antiplaquetário em baixas

doses parece impedir a invasão dos tecidos pelas células tumorais¹⁰, assim como a neovascularização e a formação de metástases¹¹. O AAS mostrou ter efeitos protetores em relação ao cancro colorretal, outras neoplasias digestivas e cancro da mama¹². Além disso, uma meta-análise concluiu existir uma associação inversa entre o uso de AAS e a incidência de cancro prostático¹³. Além disso, já foi descrita uma redução da mortalidade do cancro da próstata com o uso de AAS em doentes com doença localizada¹⁴, mas existem resultados contraditórios¹⁵.

A diabetes mellitus (DM) tipo II é também uma doença comum e alguns estudos mostraram que está associada a cancro da próstata mais agressivo^{16,17}. A metformina é um antidiabético oral frequentemente usado, existindo evidência de uma ação direta sobre as células tumorais, através da inibição da migração tumoral, da promoção da apoptose e a ativação da via da proteína cinase ativada por adenosina monofosfato¹⁸. Está demonstrado que o uso de metformina tem efeitos benéficos na sobrevivência de vários tipos de cancro em doentes diabéticos e não diabéticos¹⁹. Acrescenta-se que um estudo com doentes com DM tipo II revelou que o uso de metformina estava significativamente associado a uma menor incidência de cancro da próstata²⁰. Foi também reportada a associação do uso deste fármaco com uma diminuição do risco de RB, metastização e mortalidade por cancro da próstata^{21,22}. No entanto, outros estudos não suportam estes achados^{18,23-26}.

As estatinas são fármacos inibidores da coenzima A 3-hidroxi-3-metil-glutaril redutase, sendo amplamente utilizadas para melhorar o perfil lipídico e diminuir a incidência e mortalidade de doenças cardiovasculares²⁷. Atualmente existe evidência de que as estatinas podem ter efeitos anti-tumorais em vários cancros, nomeadamente no da próstata, através da indução da apoptose e inibição do crescimento celular, angiogénese e invasão/metastização²⁸. Neste contexto, foram reportadas associações entre a administração de estatinas e a redução da incidência do cancro da próstata e da probabilidade de desenvolver doença agressiva ou fatal²⁸⁻³⁴. Embora tenha sido reportado que a mortalidade específica por cancro da próstata é menor nos indivíduos medicados com estatinas, apresentando também estádios mais favoráveis²⁹, outros estudos não suportam estes resultados³⁵⁻³⁷. Outro tema controverso é se o uso deste fármaco está associado a um risco menor de RB após a cirurgia, assim como a estádios menos avançados, já que existem estudos publicados com resultados contraditórios^{38,39}.

Face aos resultados divergentes dos estudos anteriores e uma vez que os efeitos do uso destes fármacos sobre o cancro próstata ainda não são claros, este estudo pretende avaliar a possível associação do uso de AAS, metformina e estatinas com as características clínicas e patológicas das neoplasias da próstata dos indivíduos submetidos a PR. Além disso, pretende-se ainda analisar a influência do uso destes fármacos sobre o risco de RB.

Métodos

Foram analisados de forma retrospectiva todos os doentes submetidos a PR no Hospital de Braga (HB) entre janeiro de 2010 e junho de 2014. Foi definido como critério de

exclusão a ausência de registo informático sobre a medicação realizada.

A recolha de dados foi realizada através do sistema informático do HB (*Glintt*®), procedendo à consulta dos processos clínicos eletrónicos dos utentes incluídos no estudo. Foi recolhida informação clínica pré-operatória, nomeadamente idade dos pacientes aquando da PR, valor sérico do antígeno específico da próstata (PSA) pré-operatório, realização de terapêutica crónica com AAS, metformina, estatinas, antecedentes pessoais de DM, dislipidemia e obesidade (através do índice de massa corporal calculado na consulta pré-anestésica). O valor do PSA pré-operatório em doentes medicados com inibidores da 5- α -redutase foi ajustado através da sua duplicação. Quanto ao uso dos fármacos referidos, não foi recolhida informação sobre doses ou duração do tratamento, já que estes dados eram muito escassos. Foi também consultado o resultado anátomo-patológico da peça cirúrgica de PR, da qual se obteve o *score de Gleason*, estágio patológico (T), margens cirúrgicas e envolvimento de gânglios linfáticos. O acompanhamento dos doentes foi realizado com consultas trimestrais no primeiro ano e semestrais posteriormente. A avaliação analítica do PSA foi realizada em todas as consultas. A RB foi definida como 2 concentrações consecutivas de PSA igual ou superior a 0,2 ng/ml, tendo-se registado o período de tempo (em meses) decorrido até à data da primeira medição.

A associação entre o uso dos fármacos e as variáveis quantitativas (PSA e idade) foi avaliada através da aplicação do teste de *t-student*. O teste qui-quadrado (χ^2) foi aplicado para a associação entre as variáveis qualitativas.

Também foi realizada uma análise multivariada por regressão logística binária, ajustada às potenciais variáveis de confundimento: idade dos doentes, uso dos diferentes fármacos em estudo, DM, dislipidemia e PSA pré-operatório.

Através do método Kaplan-Meier, foram obtidas curvas de sobrevivência para estimar a probabilidade de sobrevivência livre de RB nos doentes medicados com os fármacos em estudo versus não medicados, aplicando-se o teste de Logrank para comparação entre os 2 grupos e a regressão de Cox.

A base de dados e a análise estatística foram realizadas com recurso ao IBM Statistical Package for Social Science® (IBM SPSS versão 22.0). Foi considerado como nível de significância estatística $p < 0,05$ e um intervalo de confiança (IC) de 95%.

Este estudo foi aprovado pela Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde da Universidade do Minho e pela Comissão de Ética do HB após apreciação do Protocolo de Investigação apresentado.

Resultados

Foram submetidos a PR 315 doentes, sendo que foram excluídos 4 por ausência de informação sobre a medicação no registo eletrónico. Assim, na amostra final foram incluídos 311 doentes, cujas características estão resumidas na [tabela 1](#). No total, 26 (8,4%) pacientes estavam medicados com AAS, 35 (11,3%) com metformina e 112 (36%) com estatinas. No global, 177 doentes não estavam a ser medicados com nenhum dos fármacos em estudo, 100 estavam a ser tratados com um dos medicamentos, 29 com 2 e apenas

Tabela 1 Características clínicas e patológicas dos doentes submetidos a prostatectomia radical

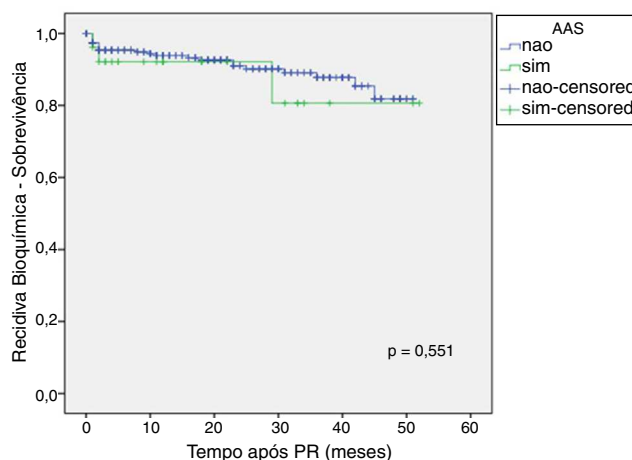
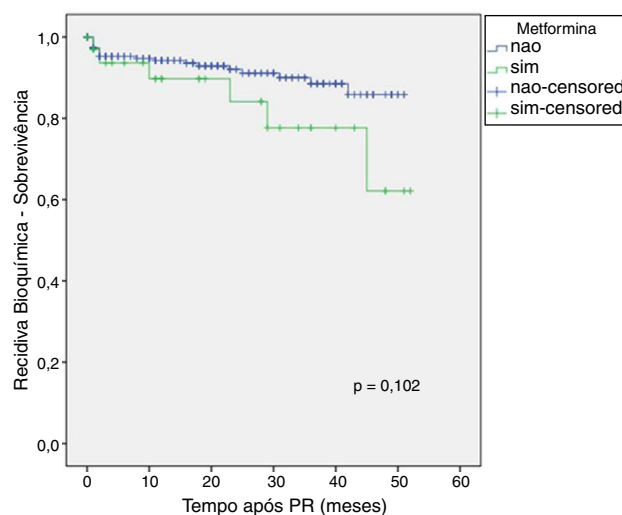
	n	%
Uso de AAS	26	8,4
Uso de metformina	35	11,3
Uso de estatinas	112	36
Diabetes mellitus	49	15,8
Dislipidemia	118	37,9
IMC		
≥ 25 e ≤ 30	53	49,5
≥ 30	21	19,6
Score de Gleason		
≤ 6	90	28,9
7	166	53,4
≥ 8	55	17,7
Estádio patológico (pT)		
T2	233	72,4
T3a	57	18,5
T3b	28	9,1
Invasão de gânglios linfáticos	14	4,5
Margens cirúrgicas positivas	143	46,1
Recidiva bioquímica	27	8,7

AAS: ácido acetilsalicílico; IMC: índice de massa corporal.

5 doentes estavam medicados com os 3 fármacos. A idade média aquando da PR foi de 63,4 anos (DP = 6,4) e a média do PSA sérico foi de 8,6 ng/mL (DP = 5,9). Cerca de 53,4% apresentavam uma *score* de Gleason de 7 e 17,7% um *score* ≥ 8 . Quanto ao estágio patológico, 18,5% apresentavam extensão extracapsular (T3a) e 9,1% invasão das vesículas seminais (T3b). Apenas 4,5% dos pacientes apresentavam invasão de gânglios linfáticos regionais. Após um seguimento médio de 19,8 meses (DP = 15,8), foi observado que 27 (8,7%) indivíduos apresentaram RB. Destes doentes, foi diagnosticado um caso de metastização à distância aos 36 meses de vigilância e 4 morreram.

A [tabela 2](#) sumariza as características clínicas e patológicas da amostra em estudo segregadas em 2 grupos para cada tipo de medicação (medicados versus não medicados). Relativamente à idade, observou-se que os indivíduos medicados com os fármacos em estudo são cerca de 2 anos mais velhos comparativamente com os não medicados, embora esta diferença seja apenas estatisticamente significativa para as estatinas ($p = 0,005$). Os indivíduos medicados com AAS apresentaram um valor médio de PSA de 5,9 ng/mL, significativamente inferior comparativamente com os não medicados, que apresentaram um PSA médio de 8,9 ng/mL ($p = 0,008$). Quanto às características patológicas, nomeadamente o *score* de Gleason, a invasão de gânglios linfáticos regionais e as margens cirúrgicas, não se verificam diferenças estatisticamente significativas, com exceção da associação entre o uso de metformina e o estágio patológico mais avançado, nomeadamente pT3b, que correspondeu ao estágio apresentado em 20% dos pacientes medicados e em 7,7% dos não medicados ($p = 0,042$; residuo ajustado padronizado = 2,1).

Os resultados da regressão logística que avaliam a associação entre o uso dos fármacos em estudo e o estágio patológico estão representados na [tabela 3](#). Como se pode


Figura 1 Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o uso de ácido acetilsalicílico.

Figura 2 Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o uso de metformina.

verificar, não foi encontrada associação independente entre uso dos fármacos e estágio patológico. Contudo, foi detetada uma associação significativa entre valores elevados de PSA pré-operatório e o estágio patológico não limitado à próstata (T3) (OR = 1,12; IC 95%: 1,063-1,18). Observou-se também a associação independente entre o uso de AAS e margens cirúrgicas positivas (OR = 3,77; IC 95%: 1,45-9,78).

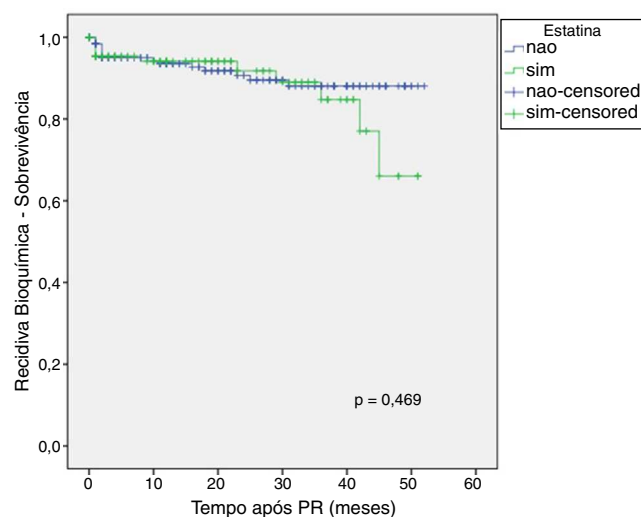
As [figuras 1-3](#) ilustram a sobrevida livre de RB nos doentes medicados com os fármacos em estudo versus não medicados. Globalmente, não foram detetadas diferenças significativas entre os grupos, embora seja aparente uma tendência para os utilizadores de metformina terem maior risco de RB. Quando estes dados foram analisados por regressão de Cox também não foram detetadas diferenças consoante o uso de fármacos em estudo ([tabela 4](#)).

O único preditor independente de RB foi ter *score* de Gleason ≥ 8 , (HR = 5,2; IC 95%: 1,29-20,96). Observou-se ainda uma associação relevante, mas marginalmente não significativa entre a invasão de gânglios linfáticos regionais e o risco de RB (HR = 3,72; IC 95%: 0,96-14,44).

Tabela 2 Comparação entre as características clínicas e patológicas dos indivíduos sujeitos a prostatectomia radical de acordo com a terapêutica

Características	AAS		Metformina		Estatinas	
	Usa	Não usa	Usa	Não usa	Usa	Não usa
N.º de doentes (%)	26 (8,4)	285 (91,6)	35 (11,3)	276 (88,7)	112 (36)	199 (64)
Idade média (DP)	65,3 (6)	63,2 (6,5)	65,3 (5,6)	63,1 (6,5)	64,7 (5,5)	62,6 (6,8)
p	0,114		0,056		0,005	
PSA médio (DP) (ng/ml)	5,9 (2,3)	8,9 (6,1)	9,6 (10)	8,5 (5,3)	8 (4,5)	9 (6,6)
p	0,008		0,911		0,198	
Score de Gleason n (%)	12 (46,2)	78 (27,4)	12 (34,3)	78 (28,3)	33 (29,5)	57 (28,6)
≤ 6	11 (42,3)	155 (54,4)	14 (40)	152 (55,1)	57 (50,9)	109 (54,8)
7	3 (11,5)	52 (18,2)	9 (25,7)	46 (16,7)	22 (19,6)	33 (16,6)
≥ 8						
p	0,125		0,207		0,741	
Estádio patológico n (%)	21 (80,8)	202 (71,6)	24 (68,6)	199 (72,9)	83 (74,8)	140 (71,1)
T2	4 (15,4)	53 (18,8)	4 (11,4)	53 (19,4)	23 (20,7)	34 (17,3)
T3a	1 (3,8)	27 (9,6)	7 (20)	21 (7,7)	5 (4,5)	23 (11,7)
T3b						
P	0,701		0,048		0,100	
Invasão de gânglios linfáticos n (%)	2 (7,7)	12 (4,2)	2 (5,7)	12 (4,3)	7 (6,3)	7 (3,5)
p	0,330		0,663		0,265	
Margens cirúrgicas positivas n (%)	15 (57,7)	128 (45,1)	14 (40)	129 (46,9)	43 (38,7)	100 (50,3)
p	0,217		0,44		0,051	

AAS: ácido acetilsalicílico; DP: desvio padrão; PSA: antígeno específico da próstata.

**Figura 3** Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com o uso de estatinas p = 0,469.

Discussão

Neste estudo, os pacientes medicados com AAS apresentaram valores de PSA inferiores quando comparados com os não medicados. Verificou-se que o uso de metformina está associado a maior probabilidade de doença avançada,

Tabela 3 Resultados da análise de regressão logística multivariada entre o uso dos fármacos e estádio patológico T3[†] e margens cirúrgicas positivas[‡]

	OR	IC 95%	p
Estádio patológico T3a-T3b			
Uso de AAS	0,89	0,30-2,63	0,828
Uso de metformina	0,78	0,19-3,26	0,73
Uso de estatinas	1,59	0,57-4,45	0,38
Margens cirúrgicas positivas			
Uso de AAS	3,77	1,45-9,78	0,006
Uso de metformina	1,01	0,26-3,97	0,989
Uso de estatinas	1,07	0,43-2,72	0,879

AAS: ácido acetilsalicílico; OR: odds ratio; 95% IC: intervalo de confiança de 95%.

[†] Ajustada para idade, uso de outros fármacos em estudo, DM, dislipidemia e PSA pré-operatório.[‡] Ajustada para idade, uso de outros fármacos em estudo, DM, dislipidemia, PSA pré-operatório, estádio patológico e score de Gleason.

nomeadamente o estádio patológico T3b. O score de Gleason ≥ 8 foi o único preditor independente do risco de RB. O uso de AAS foi associado, de forma independente, ao resultado de margens cirúrgicas positivas na análise patológica da peça cirúrgica.

Tabela 4 Resultados da análise multivariada de preditores da recidiva bioquímica após prostatectomia radical através da regressão de Cox*

	HR	IC 95%	p
Uso de AAS	1,27	0,32-5,11	0,738
Uso de metformina	2,50	0,38-16,27	0,339
Uso de estatinas	3,03	0,57-16,08	0,194
Score de Gleason = 7	1,43	0,37-5,49	0,607
Score de Gleason ≥ 8	5,20	1,29-20,96	0,021
Estádio patológico pT3	1,50	0,60-3,78	0,386
Invasão de gânglios linfáticos	3,72	0,96-14,44	0,057
Margens cirúrgicas positivas	2,15	0,82-5,64	0,119

AAS: ácido acetilsalicílico; HR: hazard ratio; 95% IC: intervalo de confiança de 95%.

*Ajustada para a idade, uso de outros fármacos em estudo, DM, dislipidemia, PSA pré-operatório, score de Gleason, estágio patológico, invasão de gânglios linfáticos e margens cirúrgicas positivas.

Relativamente à associação entre o uso de AAS e valores inferiores de PSA sérico, os resultados são concordantes com estudos prévios^{14,40-44}. O mecanismo exato pelo qual isto acontece não é claro. Sabe-se que a inibição da COX-2 pelo AAS resulta na diminuição da síntese prostaglandinas e da resposta inflamatória, com consequente diminuição do infiltrado inflamatório no epitélio glandular, o que pode ser suficiente para explicar a redução das concentrações séricas de PSA. Especula-se também que pode ser secundária à redução do fluxo sanguíneo para o tecido prostático, limitando a capacidade deste para secretar PSA para a circulação⁴⁵. Os restantes resultados negativos relativos à AAS estão também de acordo com os estudos de Choe et al. e Flahavan et al. uma vez que estes não reportaram associação entre o uso do AAS e estágio patológico e o score de Gleason^{14,46}. A associação independente detetada entre o uso deste fármaco e as margens cirúrgicas positivas não é clara, não tendo sido encontrada uma explicação plausível para este resultado.

Foi observado que uso de metformina estava significativamente associado ao estágio patológico. Este resultado não se encontra replicado na literatura médica, podendo ser justificado pelo facto dos doentes medicados com este fármaco apresentarem DM (apenas um doente medicado com metformina não era diabético), que está relacionada com casos de cancro prostático avançado⁴⁷⁻⁴⁹. Contrariamente aos nossos resultados, um estudo reportou que a metformina estava associada a estádios de cancro prostático menos avançados e a uma diminuição do risco de RB²¹. Outros estudos anteriores não revelaram qualquer associação com as características patológicas ou o risco de RB^{23,25,26,50}.

Os nossos resultados sugerem que o uso de estatinas não tem efeito significativo sobre as características patológicas ou clínicas do cancro da próstata, nem sobre o risco de RB, o que está de acordo com estudos recentes sobre a associação com o estágio patológico^{51,52} e com uma meta-análise de 17 estudos⁵³ que avaliou o risco de RB. Contrariamente, outros estudos detetaram uma associação inversa entre o seu uso e a probabilidade de desenvolver cancros prostáticos com estádios avançados^{54,55}, bem como uma diminuição dos valores de PSA pré-operatório^{56,57}.

O risco de RB foi associado ao score de Gleason ≥ 8, constituindo um preditor independente consistente de RB, o que foi concordante um estudo prévio⁵⁸.

Este estudo tem limitações, nomeadamente por ser retrospectivo, limitando a investigação à informação recolhida por rotina o que impossibilitou a análise das doses e duração das terapêuticas em estudo. A amostra também é limitada, sendo que apenas 26 homens estavam medicados com AAS e 35 com metformina. Adicionalmente, a mediana do tempo de seguimento dos doentes foi de apenas 18 meses, tendo sido acompanhados no máximo por um período até 54 meses, o que é insuficiente para avaliar corretamente o efeito na RB e tornou impossível avaliar a associação com a metastização e mortalidade.

Em relação à associação dos fármacos em estudo com as características patológicas e PSA pré-operatório, é importante considerar o potencial viés de diagnóstico que todos os estudos sobre este tópico apresentam, uma vez que os pacientes medicados com este tipo de fármacos apresentam um maior acompanhamento médico (por apresentarem mais comorbilidades e por causalidade reversa de estarem mais medicados), o que pode influenciar a fase em que a neoplasia é diagnosticada.

Contudo, este é o primeiro estudo que analisa em conjunto o uso de AAS, metformina e estatinas, tentando descortinar de forma integrada o potencial efeito protetor sobre a agressividade do cancro da próstata e risco de RB. Isto é vantajoso, dado que muitos doentes estão medicados com 2 ou 3 dos fármacos em conjunto, permitindo desta forma ajustar o efeito de cada uma das substâncias ao uso das outras. Além disso, a análise foi ainda ajustada para comorbilidades como a DM e dislipidemia, que também poderiam ter influência sobre a progressão do cancro prostático.

Conclusões

O uso de AAS está associado a valores de PSA pré-operatório significativamente mais baixos, e, de forma independente, a margens cirúrgicas positivas. Contudo, o mecanismo fisiopatológico subjacente não é claro. O uso de AAS, estatinas ou metformina não têm efeito significativo sobre as restantes características patológicas do cancro prostático ou sobre o risco de RB, com exceção da metformina no estágio patológico mais avançado, não sendo, contudo, claro se é por efeito causal ou confundimento pela DM.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Bibliografia

1. Cancer Research UK. Prostate Cancer—Cancer Statistics Key Facts [Internet]. 2013 [citado 26 Mar 2014]. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk>
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures Prostate Cancer 2014. Atlanta: GA; 2014.
3. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*. 2011;59:61–71.
4. Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Karnes RJ, Moul JW, et al. A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. *Eur Urol*. 2012;61:664–75.
5. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol*. 2012;30:195–200.
6. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*. 2009;73:54–10.
7. Hsing AW. Hormones and prostate cancer what's next? *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):42–58.
8. Wilt TJ, Macdonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Tacklind J, Somerfield MR, et al. 5- α -Reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: An updated Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2010;106(10):1444–51.
9. Centre H and SCL. Prescriptions dispenser in ther community, Engaland 2003-13. 2014.
10. Elwood PC, Gallagher AM, Duthie GG, Mur LA, Morgan G. Aspirin, salicylates, and cancer. *Lancet*. 2009;373:1301–9.
11. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*. 2011;9:237–49.
12. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, la Vecchia C. Aspirin and cancer risk: A quantitative review to 2011. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1403–15.
13. Jafari S, Etmiman M, Afshar K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Can Urol Assoc J*. 2009;3(4):323–30.
14. Choe KS, Cowan JE, Chan JM, Carroll PR, D'Amico AV, Liauw SL. Aspirin use and the risk of prostate cancer mortality in men treated with prostatectomy or radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3540–4.
15. Cardwell CR, Flahavan EM, Hughes CM, Coleman HG, O'Sullivan JM, Powe DG, et al. Low-dose aspirin and survival in men with prostate cancer: A study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *Cancer Causes Control*. 2014;25(1):33–43.
16. Kasper JS, Liu Y, Giovannucci E. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer*. 2009;124:1398–403.
17. Waters KM, Henderson BE, Stram DO, Wan P, Kolonel LN, Haiman CA. Association of diabetes with prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2009;169:937–45.
18. Colquhoun AJ, Venier NA, Vandersluis AD, Besla R, Sugar LM, Kiss A, et al. Metformin enhances the antiproliferative and apoptotic effect of bicalutamide in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012;15:346–52.
19. Xu H, Aldrich MC, Chen Q, Liu H, Peterson NB, Dai Q, et al. Validating drug repurposing signals using electronic health records: A case study of metformin associated with reduced cancer mortality. *J Am Med Inform Assoc*. 2014;1–10.
20. Tseng CH. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer*. 2014;886(7).
21. Spratt DE, Zhang C, Zumsteg ZS, Pei X, Zhang Z, Zelefsky MJ. Metformin and prostate cancer: Reduced development of castration-resistant disease and prostate cancer mortality. *Eur Urol*. 2013;63:709–16.
22. He XX, Tu SM, Lee MH, Yeung SC. Thiazolidinediones and metformin associated with improved survival of diabetic prostate cancer patients. *Ann Oncol*. 2011;22:2640–5.
23. Patel T, Hruby G, Badani K, Abate-Shen C, McKiernan JM. Clinical outcomes after radical prostatectomy in diabetic patients treated with metformin. *Urology*. 2010;76:1240–4.
24. Bensimon L, Yin H, Suissa S, Pollak MN, Azoulay L. The use of metformin in patients with prostate cancer and the risk of death. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(10):1–8.
25. Allott EH, Abern MR, Gerber L, Keto CJ, Aronson WJ, Terris MK, et al. Metformin does not affect risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16:391–7.
26. Rieken M, Kluth LA, Xylinas E, Fajkovic H, Becker A, Karakiwicz PI, et al. Association of diabetes mellitus and metformin use with biochemical recurrence in patients treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *World J Urol*. 2014;32:999–1005.
27. Eisenberg DA. Cholesterol lowering in the management of coronary artery disease: The clinical implications of recent trials. *Am J Med*. 1998;104:25–55.
28. Papadopoulos G, Delakas D, Nakopoulou L, Kassimatis T. Statins and prostate cancer: Molecular and clinical aspects. *Eur J Cancer*. 2011;47:819–30.
29. Geybels MS, Wright JL, Holt SK, Kolb S, Feng Z, Stanford JL. Statin use in relation to prostate cancer outcomes in a population-based patient cohort study. *Prostate*. 2013;73:1214–22.
30. Moon H, Hill MM, Roberts MJ, Gardiner RA, Brown AJ. Statins: Protectors or pretenders in prostate cancer? *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25:188–96.
31. Murtola TJ, Tammela TL, Määtänen L, Huhtala H, Platz EA, Ala-Opas M, et al. Prostate cancer and PSA among statin users in the Finnish prostate cancer screening trial. *Int J Cancer*. 2010;127:1650–9.
32. Breau RH, Karnes RJ, Jacobson DJ, McGree ME, Jacobsen SJ, Nehra A, et al. The association between statin use and the diagnosis of prostate cancer in a population based cohort. *J Urol*. 2010;184:494–9.
33. Lustman A, Nakar S, Cohen AD, Vinker S. Statin use and incident prostate cancer risk: Does the statin brand matter? A population-based cohort study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17:6–9.
34. Yu O, Eberg M, Benayoun S, Aprikian A, Batist G, Suissa S, et al. Use of statins and the risk of death in patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:5–11.
35. Boudreau DM, Yu O, Buist DS, Miglioretti DL. Statin use and prostate cancer risk in a large population-based setting. *Cancer Causes Control*. 2008;19:767–74.
36. Murtola TJ, Tammela TL, Lahtela J, Auvinen A. Cholesterol-lowering drugs and prostate cancer risk: A population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:2226–32.
37. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: Results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16(3):254–9.
38. Scosyrev E, Tobis S, Donsky H, Wu G, Joseph J, Rashid H, et al. Statin use and the risk of biochemical recurrence of prostate cancer after definitive local therapy: A meta-analysis of eight cohort studies. *BJU Int*. 2013;111:E71–7.
39. Hamilton RJ, Banez LL, Aronson WJ, Terris MK, Platz EA, Kane CJ, et al. Statin medication use and the risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy: Results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) Database. *Cancer*. 2010;116:3389–98.
40. Murad AS, Down L, Davey Smith G, Donovan JL, Athene Lane J, Hamdy FC, et al. Associations of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug and paracetamol use with PSA-detected

- prostate cancer: Findings from a large, population-based, case-control study (the ProtecT study). *Int J Cancer*. 2011;128(6):1442–8.
41. Algotar AM, Thompson P, Ranger-Moore J, Stratton MS, Hsu CH, Ahmann FR, et al. Effect of aspirin, other NSAIDs, and statins on PSA and PSA velocity. *Prostate*. 2010;70(8):883–8.
42. Singer E, Palapattu GS, van Wijngaarden E. Prostate-specific antigen levels in relation to consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen: Results from the 2001–2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer*. 2008;113(8):2053–7.
43. Fowke JH, Motley SS, Smith JA, Cookson MS, Concepcion R, Chang SS, et al. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, prostate specific antigen and prostate volume. *J Urol*. 2009;181(5):2064–70.
44. Chang SL, Harshman LC, Presti JC. Impact of common medications on serum total prostate-specific antigen levels: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3951–7.
45. Stenman UH, Finne P, Zhang WLJ. Prostate-specific antigen and other prostate. *Urology*. 2000;4295(56):893–8.
46. Flahavan EM, Bennett K, Sharp L, Barron TI. A cohort study investigating aspirin use and survival in men with prostate cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):154–9.
47. Mitin T, Chen M-H, Zhang Y, Moran BJ, Dosoretz DE, Katin MJ, et al. Diabetes mellitus, race and the odds of high grade prostate cancer in men treated with radiation therapy. *J Urol*. 2011;186(6):2233–7.
48. Kang J, Chen M-H, Zhang Y, Moran BJ, Dosoretz DE, Katin MJ, et al. Type of diabetes mellitus and the odds of Gleason score 8 to 10 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):463–7.
49. Abdollah F, Briganti A, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Salonia A, et al. Does diabetes mellitus increase the risk of high-grade prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy[quest]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14(1):74–8.
50. Kaushik D, Karnes RJ, Eisenberg MS, Rangel LJ, Carlson RE, Bergstralh EJ. Effect of metformin on prostate cancer outcomes after radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2014;32(43):e1–7.
51. Rieken M, Kluth L, Xylinas E, et al. Impact of statin use on biochemical recurrence in patients treated with radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16(4):367–71.
52. Ishak-Howard MB, Okoth LA, Cooney KA. Statin use and the risk of recurrence after radical prostatectomy in a cohort of men with inherited and/or early-onset forms of prostate cancer. *Urology*. 2014;83:1356–61.
53. Park HS, Schoenfeld JD, Mailhot RB, Shive M, Hartman RI, Ogembo R, et al. Statins and prostate cancer recurrence following radical prostatectomy or radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1427–34.
54. Mondul AM, Han M, Humphreys EB, Meinhold CL, Walsh PC, Platz E. Association of statin use with pathological tumor characteristics and prostate cancer recurrence after surgery. *J Urol*. 2011;185(4):1268–73.
55. Mass AY, Agalliu I, Laze J, Lepor H. Preoperative statin therapy is not associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy: Our experience and meta-analysis. *J Urol*. 2012;188(3):786–91.
56. Krane LS, Kaul SA, Stricker HJ, Peabody JO, Menon M, Agarwal PK. Men presenting for radical prostatectomy on preoperative statin therapy have reduced serum prostate specific antigen. *J Urol*. 2010;183(1):118–24.
57. Alizadeh M, Sylvestre M-P, Zilli T, Van Nguyen T, Guay JP, Bahary JP, et al. Effect of statins and anticoagulants on prostate cancer aggressiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):1149–53.
58. Wright JL, Salinas C, Lin DW, Kolb S, Koopmeiners J, Feng Z, et al. Prostate cancer specific mortality and Gleason 7 disease differences in prostate cancer outcomes between cases with Gleason 4+3 and Gleason 3+4 tumors in a population based cohort. *J Urol*. 2009;182(6):2702–7.