



# Atorvastatina e seus efeitos benéficos aos pacientes durante a radioterapia

Administração tópica é eficaz na redução do edema, prurido e dor provocados pela radioterapia em pacientes com câncer de mama.

Utilizada através de um enxaguatório bucal, a atorvastatina proporciona atividade significativa no alívio da mucosite oral e da dor induzidas pela radioterapia.



## O problema

As espécies reativas de oxigênio produzidas pela radiação ionizante e a resposta inflamatória resultante são os dois mecanismos envolvidos na toxicidade cutânea. A inflamação e as reações cutâneas são mediadas em grande parte por citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Além disso, a expressão de TNF- $\alpha$  demonstra estar envolvida no recrutamento e ativação de macrófagos no tecido lesionado, o que leva à liberação de outras citocinas<sup>1</sup>.

A toxicidade cutânea induzida pela radioterapia gera desconforto significativo e interfere nas atividades diárias e na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, pode comprometer a eficácia do tratamento quando há necessidade de interrupção para a cicatrização das lesões. Portanto, a busca por terapias destinadas a prevenir ou tratar a dermatite de radiação é de extrema importância para o sucesso do tratamento do câncer de mama<sup>2</sup>.

As estatinas são amplamente utilizadas para o tratamento das condições de hipercolesterolemia. Entretanto, *estudos in vitro*, *in vivo* e clínicos demonstram que as estatinas, especialmente atorvastatina, sinvastatina e a pravastatina, possuem diversos efeitos pleiotrópicos independentes da sua função redutora de colesterol, como atividade anti-inflamatória, imunomoduladora, antioxidante, metabólica e antibacteriana por múltiplos mecanismos<sup>1</sup>.



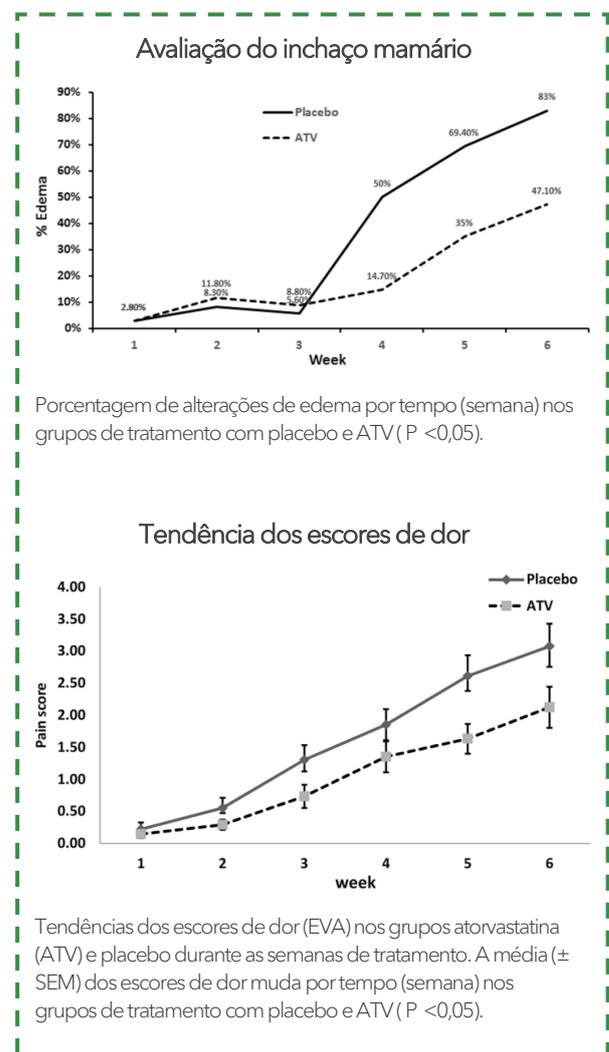
As estatinas podem atuar na melhora de distúrbios da pele como a psoríase, dermatite, prurido urêmico, vitiligo e hirsutismo, além de promover a cicatrização de feridas em pacientes diabéticos. Sendo assim, a atividade anti-inflamatória da atorvastatina é considerada suficiente para permitir sua avaliação como tratamento tópico em condições de pele incluindo a toxicidade cutânea induzida pela radioterapia em pacientes com câncer<sup>1</sup>.

Nesse paper serão apresentados os estudos relacionados às aplicações da atorvastatina tópica durante os tratamento radioterápico. Entretanto, em comparação com outras estatinas, os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes da atorvastatina são significativamente mais fortes e, mesmo se tratando de fármacos de mesma classe, não devem ser aplicadas equivalências.

|   |   |
|---|---|
| <b>Tipo de estudo</b><br>Estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego. | <b>Questão de pesquisa (PICO)</b><br><b>População:</b> O estudo incluiu 70 pacientes com câncer de mama.<br><b>Intervenção:</b> A intervenção utilizada foi a administração tópica de gel de atorvastatina 1% (ATV), aplicado duas vezes ao dia durante a radioterapia.<br><b>Comparador:</b> O comparador usado foi um gel placebo.<br><b>Resultados (Outcomes):</b> O resultado primário medido foi inchaço mamário induzido por radiação. Os resultados secundários medidos foram coceira, dor e vermelhidão causados pela radioterapia. |
|   | <b>Referência:</b> Eur J Clin Pharmacol. 2019 Feb;75(2):171-178. doi: 10.1007/s00228-018-2570-x.  |

## Desfechos

- A administração tópica de gel de atorvastatina 1% durante a radioterapia **reduziu significativamente o inchaço mamário induzido por radiação** em um fator de 1,8 ( $p < 0,05$ );
- O gel ATV também **reduziu significativamente a coceira** em pacientes com câncer de mama em um fator de 1,7 ( $p < 0,05$ );
- O uso do gel ATV **reduziu significativamente a dor** sentida pelos pacientes durante a radioterapia, com um fator de redução de 1,5 ( $p < 0,05$ );
- Embora o gel ATV tenha reduzido a vermelhidão causada pela radioterapia, a diferença não foi estatisticamente significativa;
- As reduções significativas no inchaço, coceira e dor nos seios destacam os potenciais benefícios clínicos do uso do gel ATV como terapia de suporte durante a radioterapia para pacientes com câncer de mama.



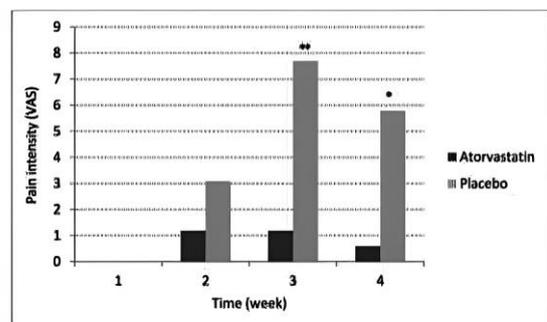
**A administração tópica de gel de atorvastatina 1%, durante a radioterapia, pode reduzir efetivamente o inchaço, a coceira e a dor mamária induzidos por radiação em pacientes com câncer de mama. Esses resultados sugerem que o gel ATV pode ter efeito preventivo na toxicidade cutânea aguda induzida por radiação em pacientes com câncer de mama<sup>1</sup>.**

|   |   |
|---|---|
| <b>Tipo de estudo</b><br>Ensaio clínico<br>randomizado duplo-<br>cego | <b>Questão de pesquisa (PICO)</b><br><b>População:</b> O estudo incluiu trinta pacientes submetidos à radioterapia.<br><b>Intervenção:</b> A intervenção utilizada foi um enxaguatório bucal contendo 1% de atorvastatina, utilizado 3 vezes ao dia.<br><b>Comparador:</b> Enxaguatório bucal contendo placebo.<br><b>Resultados (Outcomes):</b> O resultado primário do estudo foi a prevenção de mucosite causada por radiação. |
|   | <b>Referência:</b> Caspian J Intern Med. 2022 Fall;13(4):800-804. doi: 10.22088/cjim.13.4.800.  |

## Resultados

- Ao estudar o grau de mucosite em dois grupos de pacientes, o receptor de atorvastatina apresentou uma diminuição significativa. A frequência de manifestação de mucosite no grupo atorvastatina foi significativamente menor em comparação com o grupo placebo no total de 4 semanas ( $p < 0,05$ ).
- De acordo com outros resultados além da gravidade da mucosite, houve uma diferença significativa na frequência da dor.

Intensidade da dor em semanas diferentes nos grupos enxaguatório bucal com atorvastatina 1% e placebo.



## Uma das principais causas da mucosite é o aumento de marcadores inflamatórios como IL-2, IL-6 e os efeitos anti-inflamatórios da atorvastatina são justificáveis<sup>3</sup>.

A administração de atorvastatina reduziu significativamente o dano da mucosa intestinal induzido pela radioterapia, conforme avaliado pelo escore de lesão de Chiu modificado e pela relação viloso-crípta. Os achados pré-clínicos fornecem evidências translacionais de que os pacientes que recebem atorvastatina continuamente, enquanto recebem RT abdominal ou pélvica, estariam protegidos contra as toxicidades do intestino delgado associadas à RT<sup>4</sup>. *In vivo*.

O mecanismo de ação parece envolver a promoção do reparo do DNA após a exposição à radiação. Especificamente, a atorvastatina ativa a função das Rho GTPases e inibe as vias de sinalização NF- $\kappa$ B e RhoA/ROCK - resulta no aumento na reparação de danos ao DNA de fita dupla e proteínas humanas de minuto duplo. Além disso, a expressão de mRNA de agentes responsáveis pelo reparo do DNA também aumenta após a administração de atorvastatina<sup>5</sup>. *Estudo de revisão*.

## Literatura consultada

1. Ghasemi A, Ghashghai Z, Akbari J, Yazdani-Charati J, Salehifar E, Hosseinimehr SJ. Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Feb;75(2):171-178. doi: 10.1007/s00228-018-2570-x.
2. Zhao H, Zhu W, Jia L, Sun X, Chen G, Zhao X, Li X, Meng X, Kong L, Xing L, Yu J. Phase I study of topical epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in patients with breast cancer receiving adjuvant radiotherapy. *Br J Radiol*. 2016;89(1058):20150665. doi: 10.1259/bjr.20150665.
3. Ala S, Saeedi M, Ghasemi A, Namdari M, Koulaeinejad N. Effect of atorvastatin 1% mouthwash in the prevention of radiotherapy induced mucositis: A pilot study. *Caspian J Intern Med*. 2022 Fall;13(4):800-804. doi: 10.22088/cjim.13.4.800.
4. Wei MF, Cheng CH, Wen SY, Lin JC, Chen YH, Wang CW, Lee YH, Kuo SH. Atorvastatin Attenuates Radiotherapy-Induced Intestinal Damage through Activation of Autophagy and Antioxidant Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Aug 31;2022:7957255. doi: 10.1155/2022/7957255.
5. Shaghghi Z, Alvandi M, Farzipour S, Dehbanpour MR, Nosrati S. A review of effects of atorvastatin in cancer therapy. *Med Oncol*. 2022 Dec 2;40(1):27. doi: 10.1007/s12032-022-01892-9.



## Gel corporal com atorvastatina

|   |      |
|---|------|
| Atorvastatina   | 1%   |
| Gel base qsp  | 200g |
| Utilizar o gel duas vezes ao dia, enquanto estiver sob o esquema de tratamento radioterápico. |      |

## Enxaguatório bucal com atorvastatina

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| Atorvastatina                 | 1-2%  |
| Enxaguatório bucal qsp        | 500ml |
| Realizar 3 bochechos diários. |       |

----- Extra -----

## Spray corporal com atorvastatina e EGCG

|   |      |
|---|------|
| Atorvastatina   | 1%   |
| EGCG  | 30%  |
| Gel spray base qsp  | 200g |
| Aplicar no campo de radiação três vezes ao dia durante a radioterapia e manter por duas semanas após a conclusão do protocolo de radiação.<br><br>*A EGCG, o componente majoritário do chá verde ( <i>Camellia sinensis</i> ), possui atividade antioxidante, protegendo o DNA contra as lesões causadas pela radiação e/ou reparando os danos causados pelos radicais livres. Além disso, estudos <i>in vitro</i> revelam que o EGCG inibe o proteassoma, um regulador chave da inflamação, e promove redução significativa da liberação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 1, 6 e 8, fator de necrose tumoral alfa e prostaglandinas, <i>in vivo</i> <sup>2</sup> . |      |