

**Faculdade Ciências da Saúde**

**Universidade da Beira Interior**



**FARMACOPREVENÇÃO DA NEOPLASIA  
COLO-RECTAL: o papel dos anti-inflamatórios  
não esteróides. Revisão sistemática e meta-análise**

**- Dissertação de Mestrado -**

**João Filipe de Azevedo Gomes de Carvalho Ressurreição**

**Dissertação realizada para obtenção do Grau de Mestre em Medicina**

**Junho, 2008**

**Faculdade Ciências da Saúde  
Universidade da Beira Interior**



**FARMACOPREVENÇÃO DA NEOPLASIA  
COLO-RECTAL: o papel dos anti-inflamatórios  
não esteróides. Revisão sistemática e meta-análise**

**- Dissertação de Mestrado -**

**João Filipe de Azevedo Gomes de Carvalho Ressurreição**

**Orientador: Doutor Vítor Alexandre Pereira Gonçalves Branco**

**Dissertação realizada para obtenção do Grau de Mestre em Medicina**

**Junho, 2008**

## RESUMO

**Enquadramento:** O cancro colo-rectal (CCR) é um grave problema de saúde pública no mundo desenvolvido. As organizações de saúde têm optado pelo rastreio como a principal estratégia para diminuir a incidência e mortalidade inerentes a esta doença. No entanto, os resultados têm ficado aquém do esperado, pelo que são necessárias alternativas mais eficazes. A farmacoprevenção com anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) é, actualmente, uma das opções mais promissoras e uma das mais estudadas e pode, no futuro, tornar-se parte integrante da prevenção da neoplasia colo-rectal.

**Objectivo:** Avaliar a eficácia e efeitos adversos da medicação com AINE's na prevenção da neoplasia colo-rectal.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada uma pesquisa na base de dados MEDLINE, a qual foi limitada a artigos redigidos em inglês. Foram também analisadas referências de artigos considerados relevantes.

**Resultados:** O uso de aspirina está associado a uma diminuição da incidência de CCR nos estudos de caso-controlo (CC) [*odds ratio* (OR): 0,66 (IC 95%, 0,45-0,98)] e nos estudos de coorte (CP) [risco relativo (RR): 0,7 (IC 95%, 0,53-0,92) e RR: 0,77 (IC 95%, 0,67-0,88)], embora esta associação não se tenha verificado para os ensaios clínicos aleatorizados (ECA). A medicação com anti-inflamatórios não esteróides que não a aspirina (AINE's-NA) também contribui para a diminuição da incidência de CCR nos estudos de CC [OR: 0,74 (IC 95%, 0,60-0,92)], assim como nos CP [RR: 0,79 (IC 95%, 0,64-0,97)]. O risco de adenoma colo-rectal (ACR) associado à medicação com aspirina encontra-se diminuído nos ECA [RR: 0,84 (IC 95%, 0,75-0,94)] e nos CP [RR: 0,77 (IC 95%, 0,63-0,95)], enquanto a análise dos CC não demonstrou uma diminuição

estatisticamente significativa do risco. Também a medicação com AINE's-NA está associada a diminuição do risco de ACR nos ECA [RR: 0,69 (IC 95%, 0,63-0,75)], embora relativamente aos dois CP avaliados, apenas um apresente uma diminuição estatisticamente significativa do risco [0,4 (IC 95%, 0,2-0,7)].

**Discussão/Conclusão:** Tanto a aspirina como os restantes AINE's são eficazes na redução da incidência de ACR e do CCR. No entanto, os efeitos adversos associados a esta medicação representam um entrave à sua integração numa estratégia preventiva de saúde pública.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

Adenoma colo-rectal; Anti-inflamatórios não esteróides; Aspirina; Cancro colo-rectal; Ensaios clínicos aleatorizados; Estudos de caso-controlo; Estudos de coorte; Farmacoprevenção; Meta-análise; Revisão sistemática.

## AGRADECIMENTOS

Esta Dissertação, para além de representar o resultado de longas horas de trabalho extenuante, representa também a minha primeira verdadeira “produção científica”, sendo, por isso, motivo de orgulho. No entanto, sei que não seria capaz de concretizar este trabalho sem o apoio de algumas pessoas, a quem devo reconhecimento.

Gostaria de agradecer ao Dr. Vítor Branco, orientador deste meu trabalho, todo o apreço e disponibilidade que sempre demonstrou. O seu axílio foi essencial para que pudesse ultrapassar as dificuldades com que me deparei.

À minha mãe, por tudo o que ela para mim representa e por tudo o que fez para que hoje possa estar onde estou. À minha família, pelo seu apoio e preocupação constantes.

Aos meus amigos e colegas de curso, por me terem ajudado a ultrapassar “os dias mais cinzentos” e, com a sua boa-disposição, auxiliado a vencer o “stress” dos últimos tempos.

Finalmente, à Eliana, por estar sempre por perto quando é preciso e pela ajuda que me prestou na realização deste trabalho.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-LOX – 5-lipooxigenase

ACR – Adenoma colo-rectal

AFPPS – *Aspirin/Folate Polyp Prevention Study*

AINE's – Anti-inflamatórios não esteróides

AINE's-NA – Anti-inflamatórios não esteróides que não a aspirina

APACC – *Association pour la Prévention par l'Aspirine du Cancer Colorectal Intervention Trial*

APC – *Adenoma Prevention with Celecoxib Trial*

APPROVe – *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx Trial*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CC – Estudo de caso-controlo

CCE – Estudo de caso-controlo encaixado

CCR – Cancro colo-rectal

COX – Ciclooxygenase

CP – Estudo de coorte prospectivo

DII – Doença inflamatória intestinal

ECA – Ensaio clínico aleatorizado

EUA – Estados Unidos da América

H<sub>2</sub>S – Ácido sulfídrico

HPFS – *Health Professionals Follow-up Study*

IC 95% – Intervalo de confiança a 95%

IWHS – *Iowa Women's Health Study*

LEU – Leucotrieno

LWC – *Leisure World Cohort*

NHS – *Nurse's Health Study*

NO (conservam-se siglas anglo-saxónicas) – Óxido nítrico (*nitric oxide*)

OR (conservam-se siglas anglo-saxónicas) – *Odds ratio* (razão de probabilidades)

PAF – Polipose adenomatosa familiar

PCSAP – *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps Trial*

PG – Prostaglandina

PGE<sub>2</sub> – Prostaglandina E<sub>2</sub>

PHS – *Physician's Health Study*

PPAR – Receptor do activador do proliferador peroxissomal

RR – Risco relativo

ukCAP – *United Kingdom Colorectal Adenoma Prevention trial*

WHI – *Women's Health Initiative*

WHS – *Women's Health Study*

## ÍNDICE GERAL

### CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

- 1.1 – Introdução ao Tema .....pág. 2
- 1.2 – Objectivos do Trabalho .....pág. 7

### CAPÍTULO II – MATERIAL E MÉTODOS

- 2.1 – Fontes de Informação e Estratégias de Pesquisa .....pág. 10
- 2.2 – Critérios de Inclusão .....pág. 11
- 2.3 – Critérios de Exclusão .....pág.11
- 2.4 – Extracção dos Dados .....pág.12
- 2.5 – Qualidade dos Estudos .....pág.12
- 2.6 – Análise Estatística .....pág.13

### CAPÍTULO III – RESULTADOS

- 3.1 – Descrição dos Estudos .....pág. 16
- 3.2 – Síntese dos Resultados .....pág. 22
  - 3.2.1 – Aspirina e Incidência de CCR .....pág. 22
    - 3.2.1.1 – Ensaio Clínicos Aleatorizados .....pág.22
    - 3.2.1.2 – Estudos Observacionais .....pág.23
      - 3.2.1.2.1 – Sub-análise: Geral .....pág.23
      - 3.2.1.2.2 – Sub-análise: Género .....pág.29
      - 3.2.1.2.3 – Sub-análise: Localização Anatómica .....pág.31
      - 3.2.1.2.4 – Sub-análise: Duração do Uso .....pág.33
      - 3.2.1.2.5 – Sub-análise: Dose Diária .....pág.35

3.2.1.2.6 – Sub-análise: Frequência do uso .....	pág.36
3.2.2 – AINE’s-NA e Incidência de CCR .....	pág. 38
3.2.2.1 – Estudos Observacionais .....	pág.41
3.2.2.1.1 – Sub-análise: Geral .....	pág.41
3.2.2.1.2 – Sub-análise: Fármacos Discriminados.....	pág.42
3.2.2.1.3 – Sub-análise: Género .....	pág.43
3.2.2.1.4 – Sub-análise: Localização Anatômica .....	pág.43
3.2.2.1.5 – Sub-análise: Duração do Uso .....	pág.44
3.2.2.1.6 – Sub-análise: Dose Diária .....	pág.45
3.2.2.1.7 – Sub-análise: Frequência do Uso .....	pág.45
3.2.3 – Aspirina e Incidência de ACR .....	pág. 46
3.2.3.1 – Ensaios Clínicos Aleatorizados .....	pág.49
3.2.3.2 – Estudos Observacionais .....	pág.50
3.2.4 – AINE’s-NA e Incidência de ACR .....	pág.51
3.2.4.1 – Ensaios Clínicos Aleatorizados .....	pág.51
3.2.4.2 – Estudos Observacionais .....	pág.53

## **CAPÍTULO IV – DISCUSSÃO**

4.1 – Análise e Interpretação dos resultados.....	pág. 55
4.1.1 – Aspirina e Incidência de CCR .....	pág. 55
4.1.2 – AINE’s-NA e Incidência de CCR .....	pág. 60
4.1.3 – Aspirina e Incidência de ACR .....	pág. 62
4.1.4 – AINE’s-NA e Incidência de ACR .....	pág. 62
4.1.5 – Análise Conjunta .....	pág. 64
4.2 – Efeitos Adversos .....	pág. 65

4.3 – Limitações do Trabalho .....	pág. 70
<b>CONCLUSÃO</b> .....	pág. 73
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	pág. 78

## ÍNDICE DE TABELAS

### CAPÍTULO III – RESULTADOS

**Tabela 3.1** – Características e avaliação da qualidade dos ECA.....pág. 19

**Tabela 3.2** – Características e avaliação da qualidade dos estudos observacionais  
.....pág. 20

**Tabela 3.3** – Estudos que avaliam a relação entre a medicação com aspirina e o risco de  
CCR .....pág. 25

**Tabela 3.4** – Estratificação do risco de CCR por género  
.....pág. 29

**Tabela 3.5** – Estratificação do risco por localização do CCR  
.....pág. 31

**Tabela 3.6** – Estratificação do risco de CCR por duração da medicação  
.....pág. 33

**Tabela 3.7** – Estratificação do risco de CCR por dose de aspirina  
.....pág. 35

**Tabela 3.8** – Estratificação do risco de CCR por frequência do uso de aspirina  
.....pág. 37

**Tabela 3.9** – Estudos que avaliam a relação entre a medicação com AINE's-NA e o  
risco de CCR .....pág. 39

**Tabela 3.10** – Estudos que avaliam a relação entre a medicação com aspirina ou  
AINE's-NA e o risco de ACR .....pág. 47

## ÍNDICE DE FIGURAS

### CAPÍTULO III – RESULTADOS

- Figura 3.1** – Processo de inclusão dos estudos .....pág. 18
- Figura 3.2** – medicação com aspirina vs placebo e efeitos na incidência de cancro colo-rectal .....pág. 23
- Figura 3.3** – aspirina vs ausência de aspirina e efeitos na incidência do cancro colo-rectal .....pág. 24
- Figura 3.4** – medicação com AINE's-NA vs ausência de AINE's-NA e efeitos na incidência do cancro colo-rectal .....pág. 42
- Figura 3.5** – medicação com aspirina vs placebo e efeitos na incidência de adenoma colo-rectal .....pág. 50
- Figura 3.6** – medicação com inibidores selectivos da COX-2 vs placebo e efeitos na incidência de adenoma colo-rectal .....pág. 53

# Capítulo I

---

## Introdução

---

## CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

### 1.1 – Introdução ao Tema

Apesar de enormes investimentos e avanços inquestionáveis na área da prevenção, diagnóstico e tratamento, o cancro colo-rectal (CCR) é actualmente um grave problema de Saúde Pública no mundo desenvolvido. No ano de 2002, verificaram-se 1 milhão de novos casos e 529 mil mortes por CCR, em todo o mundo (Parkin *et al*, 2005). Estes dados colocam o CCR como o terceiro cancro com maior incidência e mortalidade a nível mundial, mas também como o segundo mais prevalente. Como anteriormente referido, o CCR é um problema particularmente importante nos países desenvolvidos, sendo que as taxas de incidência mais elevadas são as da América do Norte, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia, e Japão. As taxas de incidência dos continentes africano e asiático (com excepção do Japão) são bastante baixas (Parkin *et al*, 2005). Estimativas para a população norte-americana relativas ao ano de 2008 apontam para o surgimento de aproximadamente 149 mil novos casos e 50 mil mortes por CCR, fazendo desde cancro o terceiro mais incidente e o segundo em termos de mortalidade, nos Estados Unidos da América (EUA) (Jemal *et al*, 2008). Em Portugal, o panorama é bastante similar ao americano, na medida em que estimativas da *International Agency for Research on Cancer*, relativas ao ano de 2006, revelaram que o CCR é, também em Portugal, a terceira neoplasia maligna mais incidente e a segunda mais mortal, com 4712 novos casos e 2506 mortes estimadas para 2006 (Ferlay *et al*, 2007).

As organizações de saúde têm investido na prevenção secundária como principal forma de evitar o CCR. Para tal, foram desenvolvidos e implementados vários métodos de rastreio, nomeadamente a pesquisa de sangue oculto nas fezes e as técnicas endoscópicas, cujo objectivo é detectar e remover lesões pré-malignas ou malignas nos estágios iniciais do seu desenvolvimento (Brenner *et al*, 2007). Esta opção pelo rastreio encontra justificação em dois pontos principais: por um lado, foi clinicamente provado que a excisão de pólipos adenomatosos diminui o risco de CCR (Winaver *et al*, 1993). Por outro, resultados relativos a taxas de sobrevivência 5 anos após o diagnóstico de CCR, apontam para valores de 90% para os casos de doença maligna localizada (ou seja, se estiver confinada à parede intestinal), de 68% caso os gânglios linfáticos regionais já estejam afectados e valores a rondar os 10% quando já se verifica metastização à distância (Levin *et al*, 2008).

A própria história natural do CCR, actualmente explicada pela teoria da “sequência adenoma-carcinoma”, também favorece a prática do rastreio. De acordo com esta teoria, a génese do CCR é um processo sequencial, resultante da ocorrência de várias mutações, que levam à transformação de um epitélio normal em epitélio displásico (adenoma) e, posteriormente, ao aparecimento de um carcinoma (Leslie *et al*, 2002). Pensa-se que sejam necessários entre 10 a 20 anos para que um epitélio saudável origine um CCR, ou seja, um intervalo de tempo suficiente para a identificação e tratamento das lesões, antes que estas se tornem uma ameaça clínica (Hawk *et al*, 2004).

Cerca de 60% das mortes por CCR poderiam ser evitadas se todos os indivíduos com mais de 50 anos cumprissem os programas de rastreio (Centers for Disease Control and Prevention, 2008). No entanto, apesar do enorme potencial que o rastreio adequado possui em termos de redução de incidência e mortalidade por CCR, os resultados têm ficado aquém do esperado (Centers for Disease Control and Prevention, 2008). Assim,

dos EUA apontam para que uma percentagem inferior a 40% dos CCR sejam detectados antes que haja atingimento ganglionar (Centers for Disease Control and Prevention, 2008), situação que não é alheia ao facto de 60% da população americana elegível não ter sido rastreada uma única vez (Woolf, 2000). Numa outra perspectiva, apesar de diferentes tipos de exames como a pesquisa de sangue oculto nas fezes, a sigmoidoscopia flexível, a colonoscopia total, entre outros, serem considerados eficazes para o rastreio do CCR (Levin *et al*, 2008), as orientações da *World Gastroenterology Association* apontam a colonoscopia total como o “padrão de ouro” para o rastreio do cancro colo-rectal, preconizando a sua utilização, principalmente nos países desenvolvidos, onde a problemática do CCR é mais evidente (World Gastroenterology Association, 2007). Todavia, alguns destes países, numa tentativa de reduzir gastos, adoptam técnicas que não a colonoscopia total como método de rastreio principal, nomeadamente a pesquisa de sangue oculto nas fezes e a sigmoidoscopia flexível. Em relação à pesquisa de sangue oculto é patente que a sua eficácia é substancialmente inferior à da colonoscopia (Sung *et al*, 2003), sendo uma técnica inadequada para o diagnóstico do adenoma colo-rectal (ACR) (Levin *et al*, 2008). Relativamente à sigmoidoscopia, a maior incidência de neoplasias malignas no cólon esquerdo relativamente ao direito justificava com racionalidade a sua escolha como método de rastreio inicial. Contudo, tem vindo a verificar-se um aumento do número de CCR localizados na porção direita do cólon (McCallion *et al*, 2001), o que pode significar que cada vez mais se verifique um sub-diagnóstico de neoplasias malignas quando se escolhe a sigmoidoscopia flexível como método de rastreio. Existe um outro factor que pode também contribuir para uma menor eficácia do rastreio colo-rectal. As técnicas de rastreio, nomeadamente as endoscópicas, estão direccionadas quase exclusivamente para a detecção de carcinomas e pólipos adenomatosos. No entanto, têm surgido cada

vez mais evidências que sugerem que os chamados “adenomas planos” (*flat adenomas*) possam ter alguma importância no que à incidência de CCR diz respeito (Lambert e Chavaillon, 2002). Inicialmente, pensou-se que este tipo de lesão pré-maligna afectasse quase exclusivamente a população asiática (Lambert e Chavaillon, 2002). Esta noção foi contrariada por um estudo realizado no Reino Unido, o qual revelou que cerca de 36% dos ACR detectados em mil colonoscopias realizadas eram do tipo “plano” (Rembacken *et al*, 2000). A importância deste tipo de adenomas está relacionada com o facto de a sua detecção endoscópica depender da utilização de um corante (Lambert e Chavaillon, 2002), sendo provável que muitos destes adenomas não sejam detectados numa endoscopia tradicional, desenvolvendo-se subsequentemente.

Por tudo isto, são necessárias estratégias alternativas/adicionais para evitar o CCR. Intervenções relacionadas com o “estilo de vida”, como a adopção de uma dieta saudável, nomeadamente a dieta Mediterrânica (rica em frutas, vegetais, cereais e gorduras insaturadas, com consumo moderado de leite, e pobre em carne e seus derivados) (Trichopoulou *et al*, 2000), a prática de actividade física regular (National Cancer Institute, 2008) e a evicção tabágica (National Cancer Institute, 2008) e alcoólica (Cho *et al*, 2004) devem ser incentivadas, pois têm eficácia comprovada em termos de diminuição do risco de CCR.

A quimioprevenção, definida pelo *National Cancer Institute* (2006) como “o uso de agentes naturais, sintéticos ou biológicos, para reverter ou prevenir a transformação de um processo carcinogénico num cancro agressivo”, tem vindo a ser cada vez mais investigada. Várias substâncias têm sido associadas a esta forma de prevenção, nomeadamente substâncias naturais/biológicas como o ácido fólico, o cálcio, o selénio ou as fibras alimentares, ou sintéticas – a chamada farmacoprevenção, destacando-se as

substâncias anti-inflamatórias, as estatinas, algumas hormonas reprodutivas ou o ácido ursodesoxicólico, entre outras (Courtney *et al*, 2004).

De todas as substâncias com potencial preventivo, aquelas que mais têm sido estudadas são, indubitavelmente, os anti-inflamatórios não-esteróides (AINE's) (principalmente a aspirina). Actualmente ainda não existe uma compreensão completa acerca de quais os mecanismos preventivos dos AINE's em relação ao CCR, embora tenham começado a ser investigados nos anos 70 (Hawk *et al*, 2004). A explicação actualmente mais aceite, está relacionada com a acção inibitória dos AINE's sobre as ciclooxigenases (COX), enzimas responsáveis pela conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas (PG) e eicosanóides (Marnett, 1992). As COX existem no nosso organismo sob duas isoformas: a COX-1, que é expressa constitutivamente em vários tecidos e está envolvida na homeostase de várias funções fisiológicas, e a COX-2, a qual praticamente não é expressa constitutivamente (Raju e Cruz-Correa, 2006). No entanto, um conjunto de estímulos inflamatórios e neoplásicos (nomeadamente factores de crescimento, citocinas e mitógenos) induzem uma sobreexpressão da COX-2 (Hawk *et al*, 2004; Marnett, 1992). Esta é uma característica própria das neoplasias colorectais, pois 40% dos adenomas e 90% dos adenocarcinomas colo-rectais, têm níveis exageradamente aumentados desta enzima, facto que não se verifica no epitélio colónico normal (Raju e Cruz-Correa, 2006; Hawk *et al*, 2004). Consequentemente, verifica-se um aumento de PG produzidas pela mucosa do colón, particularmente de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) (Marnett, 1992), a mais abundante na patologia oncológica colo-rectal (Yasuda *et al*, 2008). Vários estudos têm implicado a PGE<sub>2</sub> como factor capaz de modular a função imune, a proliferação celular e o crescimento tumoral (Ruffin *et al*, 1997, citado em Raju e Cruz-Correa, 2006, p.115). Por outro lado, sabe-se também que a sobreexpressão da COX-2 promove a neovascularização tumoral (Masunaga *et al*,

2000) e contribui para a diminuição da actividade dos mecanismos apoptóticos de defesa celular (Chan *et al*, 1998), favorecendo a génese e progressão tumoral. Recentemente, foi colocada a hipótese de que a capacidade quimiopreventiva dos AINE's possa também ter uma acção independente da inibição da COX, quer actuando nas vias apoptóticas, impedindo a activação de factores nucleares KB (Raju e Cruz-Correa, 2006), ou através da interferência na conexão dos ligandos dos receptores do activador do proliferador peroxissomal (PPAR) (Raju e Cruz-Correa, 2006), promovendo assim o efeito anti-carcinogénico do PPAR (Yasui *et al*, 2008).

Porém, a falta de inocuidade da medicação com AINE's poderá representar um importante entrave à sua implementação como método preventivo do CCR. Vários são os efeitos adversos passíveis de ocorrer, sendo que alguns dos quais podem representar risco importante. As complicações mais comuns são a dispepsia ou patologias resultantes de lesão da mucosa gastrointestinal, como úlcera péptica, hemorragia ou perfuração (Goldstein *et al*, 2002), efeitos cardiovasculares, designadamente hipertensão arterial e enfarte agudo do miocárdio (Bresalier *et al*, 2005), hepatotoxicidade (Rubenstein e Laine, 2004) ou nefrotoxicidade (Hunt *et al*, 2007). Uma eventual utilização dos AINE's como método farmacopreventivo do CCR deverá ter sempre em consideração este seu potencial lesivo.

## **1.2 - Objectivos do Trabalho**

O objectivo primário do presente trabalho foi o de avaliar a eficácia da aspirina e restantes AINE's na prevenção da neoplasia colo-rectal e determinar quais as características de exposição a estes fármacos associadas a uma protecção superior. Para

tal, foi realizada uma revisão sistemática das evidências epidemiológicas publicadas na literatura científica.

Secundariamente, procurou-se identificar, sucintamente, as principais complicações inerentes à farmacoprevenção com AINE's e eventuais formas de as evitar.

# Capítulo II

---

## Material e Métodos

---

## **CAPÍTULO II – MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 – Fontes de Informação e Estratégia de Pesquisa**

Os estudos foram identificados através de uma revisão sistemática da literatura da base de dados MEDLINE. A frase de busca foi a seguinte: “(“colorectal cancer” OR “colon neoplasms” OR “colon adenoma” OR “colon cancer” OR “bowel cancer” OR “colorectal adenoma”) AND (nsaid OR aspirin OR nonsteroidal anti-inflammatory OR coxibs)”. A pesquisa limitou-se a artigos redigidos em inglês e não foram estabelecidos limites em relação à data de publicação. Adicionalmente, foram analisadas as referências dos artigos considerados relevantes.

A informação relativa aos efeitos adversos da medicação com AINE's foi obtida através do recurso à base de dados MEDLINE (desde 2000 até Maio de 2008), utilizando a seguinte combinação de palavras: [non steroidal anti-inflammatory]; [aspirin]; [nsaid]; [side effect]; [adverse effect]; [harm]. A pesquisa foi limitada a artigos redigidos em inglês. Foram também analisadas as referências dos artigos considerados relevantes, o que possibilitou a identificação de literatura relativa a potenciais estratégias que permitem evitar os efeitos adversos da terapêutica com AINE's.

## **2.2 – Critérios de Inclusão**

Foram considerados ensaios clínicos aleatorizados (ECA), estudos de coorte prospectivos (CP) e estudos de caso-controlo (CC) que preenchessem os seguintes critérios:

-clara definição de exposição a aspirina e a “anti-inflamatórios não esteróides que não a aspirina” (AINE’s-NA), os quais englobam AINE’s não-selectivos e inibidores selectivos da COX-2, e sua relação com o risco de desenvolvimento de ACR e de CCR;

-os participantes nos estudos teriam que apresentar risco moderado de desenvolver CCR, ou seja, não poderiam apresentar condições como doença inflamatória intestinal (DII), polipose adenomatosa familiar (PAF), cancro colo-rectal hereditário sem polipose (Winawer *et al*, 1991). A inexistência de história familiar positiva de neoplasia colo-rectal é também uma condição para a definição do risco moderado de CCR (Winawer *et al*, 1991). No entanto optou-se por incluir sujeitos com história familiar positiva de neoplasia colo-rectal esporádica nesta revisão, assim como indivíduos com história pessoal positiva de ACR.

## **2.3 – Critérios de Exclusão**

Para além da exclusão de estudos que envolvessem participantes com DII, PAF e cancro colo-rectal hereditário sem polipose, foram também excluídos os ECA e os CP que envolvessem participantes com história pessoal de CCR.

## 2.4 – Extração dos Dados

Os seguintes dados foram obtidos a partir de cada estudo: tipo de estudo (ECA, CP ou CC), data de publicação, participantes (número, sexo, idade), resultados avaliados (incidência de CCR, cancro do cólon, cancro do recto ou de ACR), tipo de fármacos avaliados (aspirina ou AINE's-NA), características da exposição aos fármacos (estratificação por sexo, localização da neoplasia, duração da exposição, frequência da exposição, dosagem do fármaco), controlo dos factores de confusão, *odds ratio* (OR), risco relativo (RR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%).

## 2.5 – Qualidade dos Estudos

A qualidade dos estudos foi avaliada seguindo as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins e Green, 2008a). Assim, após a selecção de cada estudo, foi atribuída uma classificação referente à sua qualidade, tendo sido utilizadas diferentes formas de avaliação para os diferentes tipos de literatura primária:

-para os ECA, foi utilizada a *Cochrane Collaboration risk of bias assessment tool* (Higgins e Green, 2008b), que consiste na avaliação de 6 itens, nomeadamente “Geração de sequência”, “Ocultação da atribuição”, “*Blinding* dos participantes e avaliadores dos resultados”, “Resultados incompletos”, “Apresentação selectiva dos resultados” e “Outras fontes de viés”. A cada item é atribuída a classificação de “SIM”, caso todos os passos tenham sido realizados de modo adequado, “NÃO”, caso se

verifique a existência de alguma falha/incorrecção ou “INCERTO”, caso persistam dúvidas ou a descrição seja incompleta;

-para os estudos não aleatorizados (CP e CC), foi utilizada a *Newcastle-Ottawa Scale* (Wells *et al*, 2000), a qual usa um sistema de atribuição de “estrelas” para avaliar 3 itens, nomeadamente: “selecção”, “comparabilidade” e “avaliação da exposição”(CC)/“avaliação dos resultados” (CP). Cada estudo pode obter um mínimo de 0 e um máximo de 9 estrelas. Apenas estudos com pontuação igual ou superior a 6 estrelas foram aceites para inclusão nesta revisão;

-após a aplicação da *Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias* e da *Newcastle-Ottawa Scale*, os estudos foram finalmente classificados pela *Oxford Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence Classification rubric* (Centre for evidence based medicine at the University of Oxford, 2001). A classificação mínima equivale à obtenção de nível 5, enquanto a máxima equivale à obtenção de nível 1a. Os estudos classificados com nível 4 ou 5 foram automaticamente excluídos da revisão.

## **2.6 – Análise Estatística**

A revisão sistemática e a meta-análise foram realizadas seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane. As associações encontradas foram medidas através do OR para os CC, e através do RR, para os ECA e CP. O OR indica a probabilidade de um indivíduo com determinada característica (neste caso, o consumo de aspirina ou de AINE’s-NA) desenvolver determinada doença (CCR ou ACR, nesta situação), comparada com a probabilidade de um indivíduo sem essa mesma característica desenvolver a referida doença. Por outro lado, o RR é definido como a

relação entre a taxa de incidência (de CCR ou ACR) dos indivíduos expostos a determinado factor (o consumo de aspirina ou AINE's-NA) e a taxa de incidência nas pessoas não expostas a esse mesmo factor. Para ambas as medidas, valores superiores a 1,0 indicam que dada característica ou factor está associada a um risco aumentado de desenvolver a doença, enquanto valores inferiores a 1,0 sugerem que a mesma característica ou factor confere protecção em relação ao desenvolvimento da doença. Sempre que possível, tanto os OR como os RR dos estudos incluídos foram combinados através do método de Mantel-Haenszel, usando um modelo de efeitos fixos para um índice de heterogeneidade ( $I^2$ ) igual ou inferior a 25%, ou um modelo de efeitos aleatórios para um índice igual ou superior a 75% (Ried, 2006). Para valores intermédios de  $I^2$ , optou-se pela adopção do modelo de efeitos aleatórios.

# Capítulo III

---

## Resultados

---

## CAPÍTULO III – RESULTADOS

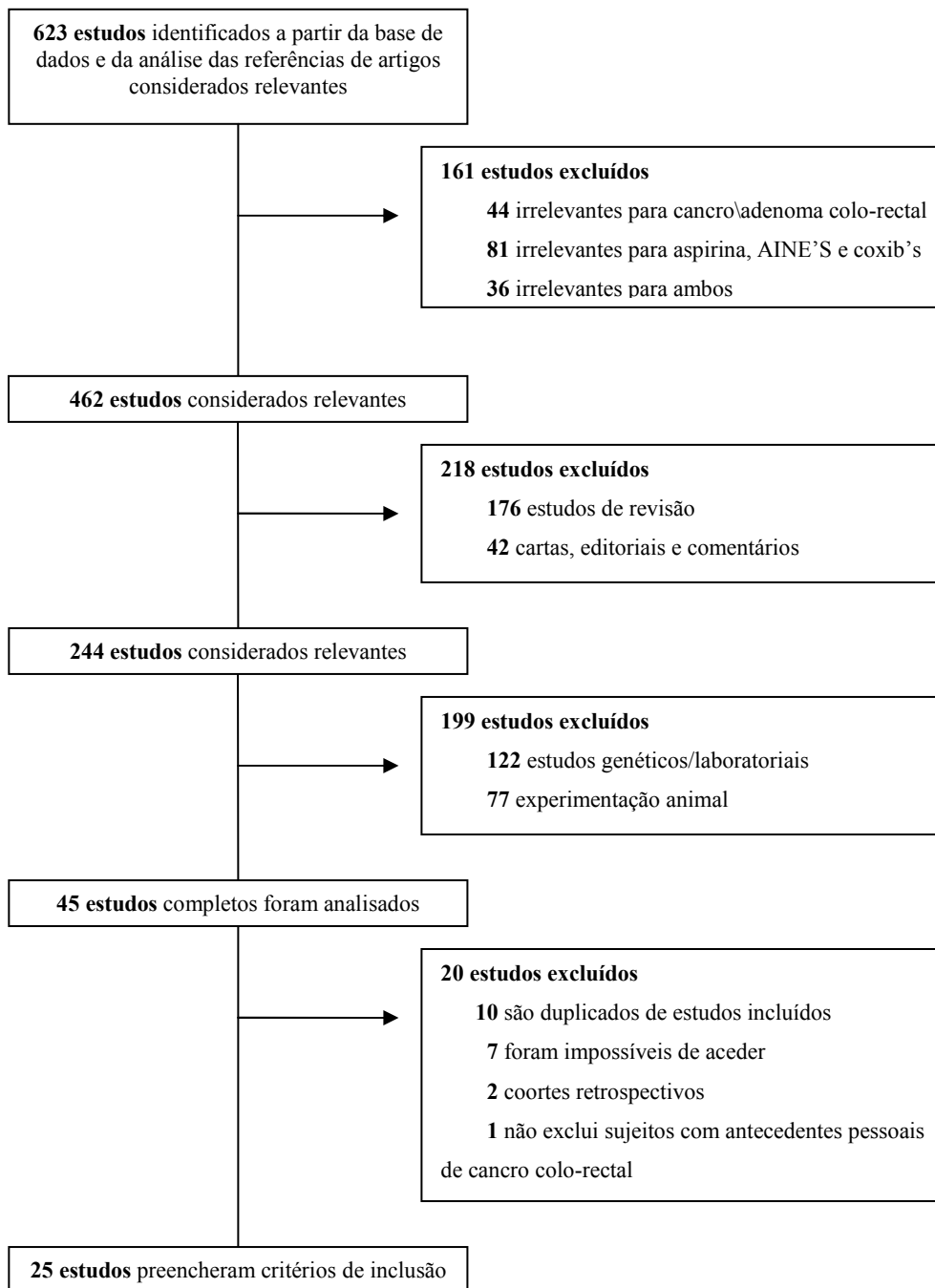
### 3.1 – Descrição dos Estudos

A estratégia de pesquisa identificou um total de 623 potenciais estudos passíveis de ser incluídos na revisão (**Figura 3.1**), dos quais foram obtidos 45 estudos completos. Dos 45 estudos, vinte foram excluídos pelas seguintes razões: dez eram duplicados de estudos incluídos, não foi possível obter a informação de sete estudos, dois tratavam-se de coortes retrospectivos e um outro não excluía participantes com antecedentes pessoais de CCR. Os restantes 25 preencheram os critérios de inclusão, sendo que oito eram ECA e dezassete eram estudos observacionais (cinco CP e doze CC).

Os ECA foram classificados através da utilização da *Cochrane Collaboration risk of bias assessment tool* e da *Oxford Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence Classification rubric* (**Tabela 3.1**). Cinco ECA apresentaram nível 1b de evidência Oxford, enquanto os restantes três apresentaram 2b. Todos os ECA foram classificados como “INCERTO” no item “Apresentação selectiva dos resultados” da classificação Cochrane, o que já era esperado devido à inexistência de protocolo em cada um dos estudos. O processo de “Geração de sequência” estava um pouco confuso em dois dos estudos, pelo que foram classificados como “INCERTO”, enquanto quatro obtiveram a classificação “INCERTO” no item “Ocultação da atribuição”. Apenas um estudo foi classificado como “INCERTO” no processo de “*Blinding* dos participantes e avaliadores dos resultados”, enquanto um outro obteve a classificação de “NÃO”, pois o processo de *blinding* não foi realizado adequadamente. Todos os artigos obtiveram a classificação “SIM” no item “Resultados incompletos”. Por outro lado, em relação ao item “Outras fontes de viés”, quatro estudos obtiveram a classificação “SIM” e os

restantes quatro obtiveram a classificação “NÃO”, pelo facto de terem sido interrompidos antes da data prevista de conclusão do seguimento. Dentro dos oito ECA, dois examinaram a relação entre a medicação com aspirina e o risco de CCR, outros três examinaram a relação entre a medicação com aspirina e o risco de ACR, enquanto os restantes três avaliaram a relação entre a medicação com AINE’s-NA e o risco de ACR.

Por sua vez, os estudos observacionais foram classificados através da utilização da *Newcastle-Ottawa Scale* e da *Oxford Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence Classification rubric* (**Tabela 3.2**). Os cinco CP apresentaram nível 2b de evidência Oxford, sendo que quatro deles pontuaram 8 estrelas na classificação de Ottawa-Newcastle (cuja pontuação máxima são 9 estrelas), enquanto um outro obteve 7 estrelas. Dos doze CC, dez apresentaram nível 3b de evidência Oxford, enquanto dois apresentaram nível 4, pelo que foram excluídos da análise realizada, por apresentarem evidente falta de qualidade. Os dois estudos de nível 4 pontuaram 5 estrelas na escala de Ottawa-Newcastle. Dos restantes estudos, cinco pontuaram 6 estrelas, outros dois pontuaram 7 estrelas e três apresentaram a pontuação de 8 estrelas, sendo que nenhum apresentou a pontuação máxima de 9 estrelas. Dentro dos dezassete estudos observacionais, a aspirina foi um dos fármacos utilizados em dezasseis e os AINE’s-NA foram utilizados em doze. O CCR foi o resultado avaliado em doze dos estudos observacionais, o ACR em três, o cancro exclusivamente do colón em dois e o cancro exclusivamente rectal num único estudo.



**Figura 3.1** – Processo de inclusão dos estudos

**Tabela 3.1 – Características e avaliação da qualidade dos ECA**

Estudo e Autor	Ano	Tamanho da Amostra	Fármacos	Resultado avaliado	Cochrane Collaboration risk of bias assessment tool						Nível de Evidência Oxford
					Geração de sequência	Ocultação da Atribuição	Blinding	Resultados incompletos	Apresentação selectiva dos resultados	Outras fontes de vies	
PHS (Sturmer <i>et al</i> )	1998	22 071	Aspirina	CCR	INCERTO	INCERTO	INCERTO	SIM	INCERTO	NÃO	2b
APACC (Benamouzig <i>et al</i> )	2003	272	Aspirina	ACR	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO	SIM	1b
AFPPS (Baron <i>et al</i> )	2003	1121	Aspirina	ACR	SIM	INCERTO	SIM	SIM	INCERTO	SIM	1b
WHS (Cook <i>et al</i> )	2005	39 876	Aspirina	CCR	INCERTO	INCERTO	SIM	SIM	INCERTO	SIM	2b
PCSAP (Arber <i>et al</i> )	2006	1561	Celecoxib	ACR	SIM	INCERTO	NÃO	SIM	INCERTO	NÃO	2b
APC (Bertagnolli <i>et al</i> )	2006	2035	Celecoxib	ACR	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO	NÃO	1b
APPROVe (Baron <i>et al</i> )	2006	2587	Rofecoxib	ACR	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO	NÃO	1b
ukCAP (Logan <i>et al</i> )	2008	945	Aspirina	ACR	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO	SIM	1b

\* ACR, adenoma colo-rectal; AFPPS, Aspirin/Folate Polyp Prevention Study; APACC, Association pour la Prévention par l'Aspirine du Cancer Colorectal Intervention Trial; APC, Adenoma Prevention with Celecoxib Trial; APPROVe, Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx Trial; CCR, cancro colo-rectal; PCSAP, Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps Trial; PHS, Physician's Health Study; ukCAP, United Kingdom Colorectal Adenoma Prevention trial; WHS, Women's Health Study.

**Tabela 3.2 – Características e avaliação da qualidade dos estudos observacionais**

Estudo e Autor	Ano	Tipo de Estudo	Nº de participantes	Fármacos	Resultado avaliado	Escala de Newcastle-Ottawa									Nível de Evidência Oxford	
						Seleção			Comparabilidade			Exposição/Resultados				Total
						1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Kune <i>et al</i>	1988	CC	1440	Aspirina e AINE's-NA	CCR	-	*	*	*	*	*	-	*	*	6	3b
Logan <i>et al</i>	1993	CC	476	Aspirina e AINE's-NA	ACR	*	*	*	*	*	*	-	*	*	8	3b
Reeves <i>et al</i>	1996	CC	467	Aspirina e AINE's-NA	CCR	*	*	-	*	*	*	*	*	*	8	3b
Rosenberg <i>et al</i>	1998	CC	2402	Aspirina e AINE's-NA	CCR	*	*	*	*	*	*	-	*	*	7	3b
Friedman <i>et al</i>	1998	CC	4403	Aspirina e AINE's-NA	Cancro do Cólon	*	*	*	-	*	*	-	*	*	6	3b
Neugut <i>et al</i>	1998	CC	578	Aspirina	CCR	*	*	-	-	*	*	*	*	*	6	3b
García-Rodríguez e Huerta-Alvarez	2000	CC	943 903	Aspirina e AINE's-NA	CCR	*	*	-	*	*	*	-	*	*	6	3b
Morimoto <i>et al</i>	2002	CC	1502	Aspirina e AINE's-NA	ACR	*	-	*	*	*	*	*	*	*	7	3b

**Tabela 3.2 (Continuação) – Características e avaliação da qualidade dos estudos observacionais**

Estudo e Autor	Ano	Tipo de Estudo	Nº de participantes	Fármacos	Resultado avaliado	Escala de Newcastle-Ottawa									Nível de Evidência Oxford		
						Seleção			Comparabilidade			Exposição/Resultados				Total	
						1	2	3	4	5	6	7	8	9			
Slattery <i>et al</i>	2004	CC	2157	Aspirina e AINE's-NA	Câncer do Recto	-	*	*	-	*	*	*	*	*	6	*	3b
Sansbury <i>et al</i>	2005	CC	1691	Aspirina e AINE's-NA	Câncer do Colón	*	-	*	-	*	*	*	*	*	5	-	4
NHS (Chan <i>et al</i> )	2005	CP	82 911	AINE's-NA	CCR	-	*	*	*	*	*	*	*	*	8	*	2b
Hoffmeister <i>et al</i>	2007	CC	1154	Aspirina	CCR	-	-	*	*	*	*	*	*	*	5	-	4
Vinogradova <i>et al</i>	2007	CC	30 668	Aspirina, AINE's-NA	CCR	*	*	*	*	-	*	*	*	*	8	*	3b
HPFS (Giovannucci <i>et al</i> )	1994	CP	47 900	Aspirina	CCR E ACR	-	*	*	*	*	*	*	*	*	8	*	
LWC (Paganini-Hill)	1995	CP	13 979	Aspirina	CCR	-	*	*	*	*	*	*	*	*	7	-	
IWHS (Mahipal <i>et al</i> )	2006	CP	27 160	Aspirina, e AINE's-NA	CCR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	8	-	2b
WHI (Allison <i>et al</i> )	2006	CP	91 574	Aspirina	CCR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	8	-	2b

\* ACR, adenoma colo-rectal; AINE's, anti-inflamatórios não esteróides; CC, estudo de caso-controlo; CCR, cancro colo-rectal; CP, estudo de coorte prospectivo; HPFS, *Health Professionals Follow-up Study*; IWHS, *Iowa Women's Health Study*; LWC, *Leisure World Cohort*; NHS, *Nurse's Health Study*; WHI, *Women's Health Initiative*.

## **3.2 – Síntese dos resultados**

### **3.2.1 – Aspirina e Incidência de CCR**

Dos 23 estudos que cumpriram os critérios de inclusão e cujo nível de evidência Oxford foi superior a 4, treze analisaram a relação entre a medicação com aspirina e o risco de CCR, um analisou a relação entre a medicação com aspirina e o risco de cancro exclusivamente do cólon e um outro analisou a relação entre a medicação com aspirina e o risco de cancro exclusivamente do recto (**Tabela 3.3**).

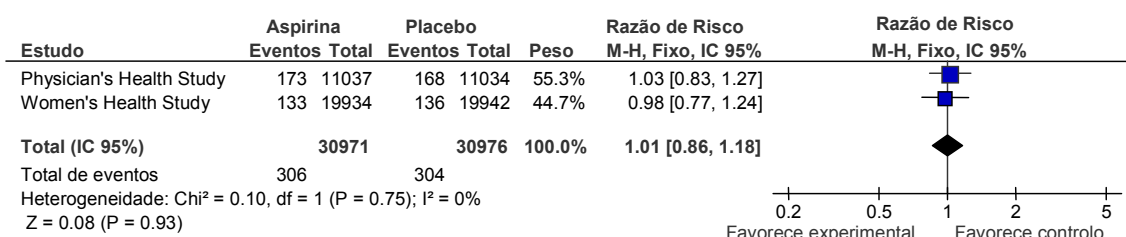
Dos estudos que analisaram a relação entre a medicação com aspirina e o risco de CCR, dois são ECA e onze são observacionais, divididos entre cinco CP e seis CC, sendo que os estudos que analisaram separadamente o cancro do cólon e do recto são ambos CC.

#### **3.2.1.1 – Ensaio Clínicos Aleatorizados**

Os dois ECA utilizaram populações diferentes na sua análise. O *Women's Health Study* (WHS) (Cook *et al*, 2005) utilizou exclusivamente mulheres, enquanto que o *Physician's Health Study* (PHS) (Sturmer *et al*, 1998) apenas utilizou homens. As faixas etárias dos participantes de ambos os estudos aproximam-se, sendo que um utilizou mulheres com 45 ou mais anos de idade (média de 54,6 anos) enquanto que a faixa etária do estudo com população masculina variou entre os 40 e os 84 anos de idade (média de 53,2 anos). Relativamente à exposição à aspirina, o WHS (Cook *et al*, 2005)

comparou a administração de 100 mg diários de aspirina com a administração diária de placebo durante um período de 10 anos, enquanto o PHS (Sturmer *et al*, 1998) avaliou as diferenças entre a administração de 325 mg diários de aspirina e a administração diária de placebo durante um período de 5 anos.

A combinação dos 2 ECA (**Figura 3.2**) apresenta como resultado um RR combinado de 1,01 (IC 95%, 0,86-1,18), o que se traduz num incremento de 1%, sem significância estatística, do risco de CCR associado à aspirina.



**Figura 3.2** – medicação com aspirina vs placebo e efeitos na incidência de cancro colo-rectal. RR combinado: 1,01 (IC 95%, 0,86-1,18). O resultado não é estatisticamente significativo ( $p=0,93$ ), tendo-se verificado homogeneidade entre os estudos, comprovada numericamente pelo valor do  $I^2 = 0\%$ . Nesta análise foi utilizado o modelo de efeitos fixos.

### 3.2.1.2 – Estudos Observacionais

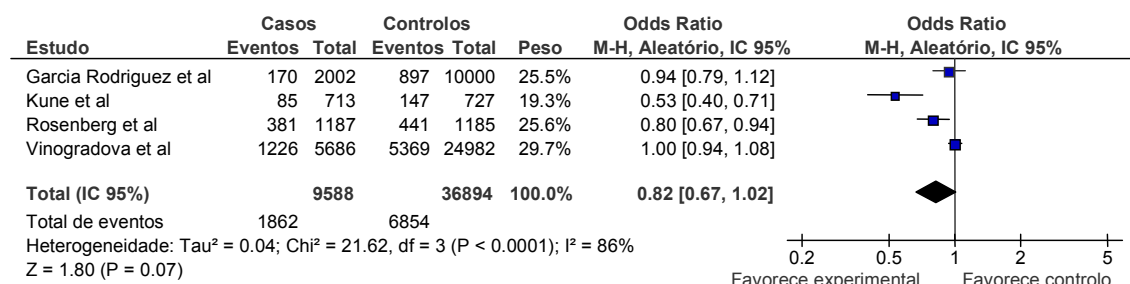
#### 3.2.1.2.1 – Geral

Dos seis estudos CC (Vinogradova *et al*, 2007; Garcia-Rodríguez e Huerta-Alvarez, 2001; Neugut *et al*, 1998; Rosenberg *et al*, 1998; Reeves *et al*, 1996; Kune *et al*, 1988) que analisaram a relação entre a medicação com aspirina e o risco de cancro colo-rectal, dois são estudos de “caso-controlo encaixados” (CCE) (Vinogradova *et al*, 2007; Garcia-Rodríguez e Huerta-Alvarez, 2001), ou seja um estudo híbrido, em que

um CC é incluído num coorte preexistente (United States Food and Drug Administration, 2008).

Todos os estudos incluem elementos de ambos os sexos, com excepção do estudo de Reeves *et al* (1996) que apenas inclui mulheres. A idade dos participantes variou entre os 20 e os 84 anos, nos diferentes estudos.

Todos os estudos caso-controlo demonstraram uma diminuição do risco de cancro colo-rectal associada à medicação com aspirina, embora apenas três (Neugut *et al*, 1998; Rosenberg *et al*, 1998; Kune *et al*, 1988) tenham apresentado resultados estatisticamente significativos. Os OR variaram entre 0,35 e 0,99 (Neugut *et al* e Vinogradova *et al*, respectivamente). A **Figura 3.3** representa a combinação dos estudos caso controlo, apresentando um OR combinado de 0,82 (IC 95%, 0,67-1,02), o que se traduz numa diminuição, sem significância estatística, de 18% no risco de CCR. Note-se que os resultados do estudo de Garcia-Rodríguez e Huerta-Alvarez (2001) dizem respeito apenas aos participantes que se encontravam medicados com aspirina na altura do estudo. Dois estudos (Neugut *et al*, 1998; Reeves *et al*, 1996) não foram incluídos na análise combinada, pelo facto de o modo de apresentação dos seus resultados ser incompatível com a análise pretendida.



**Figura 3.3** – aspirina vs ausência de aspirina e efeitos na incidência do cancro colo-rectal. RR combinado: 0,82 (IC 95%, 0,67-1,02). O resultado não é estatisticamente significativo (p=0,07), tendo-se verificado heterogeneidade entre os estudos, facto comprovado numericamente pelo valor do  $I^2 = 86\%$ . Nesta análise foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

**Tabela 3.3 – Estudos que avaliam a relação entre a medicação com aspirina e o risco de CCR**

Estudo, Autor e Ano	Tipo de Estudo	População	Características da exposição à aspirina	Controlo dos factores de confusão	RR/OR (IC 95%)
Kume <i>et al</i> (1988)	CC	1440 homens e mulheres com uma média de idades de 65 anos, divididos em 713 casos e 727 controlos	Não descritas	Dados ajustados para sexo e idade.	<u>GERAL</u> OR: 0,53 (0,40-0,71)
Reeves <i>et al</i> (1996)	CC	477 mulheres com idades compreendidas entre 40 e 74 anos, das quais 184 são casos e 293 são controlos	Medicação com aspirina com uma frequência de pelo menos 2 vezes/semana durante um período de pelo menos um mês.	Dados ajustados para idade, realização de sigmoidoscopia, antecedentes familiares e IMC	<u>GERAL</u> OR: 0,79 (0,46-1,36)
Friedman <i>et al</i> (1998)	CC	4403 homens e mulheres, com idades compreendidas entre os 30 e os 79 anos, dos quais 1993 são casos e 2410 são controlos	Medicação com aspirina com uma frequência de pelo menos 3 vezes/semana durante um período de pelo menos um mês.	Dados ajustados para sexo, idade, etnia, história familiar de cancro do colon, IMC, ingestão calórica diária, ingestão de fibras e cálcio, actividade física, hábitos tabágicos e alcoólicos e medicação com outros AINE's	<u>GERAL</u> OR: 0,7 (0,6-0,8)
Neugut <i>et al</i> (1998)	CC	578 homens e mulheres com uma média de idades de aproximadamente 69 anos, dos quais 256 são casos e 322 são controlos	Não descritas	Dados ajustados para idade, género, etnia e antecedentes de doença coronária	<u>GERAL</u> OR: 0,35 (0,17-0,73)
Rosenberg <i>et al</i> (1998)	CC	2402 homens e mulheres, com idades compreendidas entre os 20 e os 69 anos, dos quais 1187 são casos e 1185 são controlos	Medicação com aspirina com uma frequência de pelo menos 4 vezes/semana durante um período de pelo menos três meses. Dose diária e duração da medicação com aspirina.	Dados ajustados para sexo e idade	<u>GERAL</u> OR: 0,7 (0,5-0,9)
García-Rodríguez e Huerta-Alvarez (2001)	CC	12002 homens e mulheres, com idades compreendidas entre os 40 e os 79 anos de idade, dos quais 2002 são casos e 10000 são controlos	Dose diária e duração da medicação em utilizadores "actuais" de aspirina	Dados ajustados para sexo e idade	<u>GERAL</u> OR: 0,9 (0,8-1,1)

**Tabela 3.3 (Continuação) – Estudos que avaliam a relação entre a medicação com aspirina e o risco de CCR**

Estudo, Autor e Ano	Tipo de Estudo	População	Características da exposição à aspirina	Controlo dos factores de confusão	RR/OR (IC 95%)
Slattery <i>et al</i> (2004)	CC	2153 homens e mulheres com idades compreendidas entre 30 e 79 anos, dos quais 951 são casos e 1202 são controlos	Medicação com aspirina com uma frequência de pelo menos 2 vezes/semana durante um período de pelo menos um mês.	Dados ajustados para a idade, IMC, exercício físico, hábitos tabágicos, ingestão calórica, de fibras e de cálcio.	<u>GERAL</u> OR: 0,8 (0,6-0,9)
Vinogradova <i>et al</i> (2007)	CC	30 668 homens e mulheres, sendo que 83% apresentam idades compreendidas entre os 55 e os 84 anos, dos quais 5686 são casos e 24982 são controlos	Medicação com aspirina nos últimos 1-4 anos.	Dados ajustados para hábitos tabágicos, IMC, status sócio-económico, outras morbilidades e outras medicações	<u>GERAL</u> OR: 0,99 (0,90-1,08)
HPFS (Giovannucci <i>et al</i> , 1994)	CP	47 900 homens com idades compreendidas entre os 40 e os 75 anos (no início do coorte)	Medicação com aspirina vs ausência de medicação com aspirina, com uma frequência de pelo menos 2 vezes por semana. Localização da neoplasia. 6 anos de “follow-up”	Dados ajustados para idade, antecedentes de pólipos colo-rectais, história familiar de cancro colo-rectal, hábitos tabágicos, IMC, actividade física e ingestão de “carne vermelha”, álcool e vitamina E em 1986.	<u>GERAL</u> RR: 0,7 (0,53-0,92)
LWC (Paganini-Hill, 1995)	CP	12 180 homens e mulheres com uma média de idades de 73 anos, sendo que 90% > 65 anos (no início do coorte)	Medicação frequente com aspirina vs rara/ausência completa de medicação com aspirina 16% dos membros do coorte tomam aspirina diariamente, outros 16% tomam-na com uma frequência inferior a diária e 68% raramente ou nunca tomaram aspirina	Dados ajustados para a idade, consumo de álcool, IMC, exercício físico, hábitos tabágicos, ingestão de vitamina C e uso de suplementos vitamínicos	<u>HOMENS</u> RR: 1,38 <b>uso diário</b> <u>MULHERES</u> RR: 1,10 <b>uso diário</b>
NHS (Chan <i>et al</i> , 2005)	CP	82 911 mulheres, com idades compreendidas entre os 30 e os 55 anos (no início do coorte)	Uso regular vs uso irregular de aspirina, com uma frequência de pelo menos 2 vezes por semana Dose e duração da medicação com aspirina. 20 anos de seguimento	Dados ajustados para idade, hábitos tabágicos, IMC, actividade física, CCR em familiares, endoscopia, pólipos colónicos, terapia hormonal de substituição e hábitos alcoólicos.	<u>GERAL</u> RR: 0,77 (0,67-0,88)

**Tabela 3.3 (Continuação) – Estudos que avaliam a relação entre a medicação com aspirina e o risco de CCR**

Estudo, Autor e Ano	Tipo de Estudo	População	Características da exposição à aspirina	Controlo dos factores de confusão	RR/OR (IC 95%)
IWHS (Mahipal <i>et al</i> , 2006)	CP	27 160 mulheres pós-menopáusicas com idades compreendidas entre os 55 e 69 anos (no início do coorte)	Medicação com aspirina vs ausência de medicação com aspirina Medicação com aspirina < 1 vez por semana, 2-5 vezes por semana ou 6 ou mais vezes por semana 11 anos de seguimento. Localização da neoplasia.	Dados ajustados para idade, IMC, ingestão de cálcio, uso de suplementos vitamínicos, história familiar de CCR, hábitos tabágicos, uso de estrogénios, actividade física	<u>FREQUÊNCIA</u> RR: 0,87 (0,69-1,09) ≤ 1/ <i>semana</i> RR: 0,79 (0,59-1,04) 2-5/ <i>semana</i> RR: 0,76 (0,58-1,00) > 6/ <i>semana</i>  <u>LOCALIZAÇÃO</u> RR: 0,67 (0,51-0,87) c. proximal RR: 1,04 (0,67-1,63) c. distal RR: 1,32 (0,82-2,13) recto
WHI (Allison <i>et al</i> , 2006)	CP	91 574 mulheres pós-menopáusicas com idades compreendidas entre os 50 e os 79 anos (no início do coorte)	Medicação com aspirina vs ausência de medicação com aspirina. Dose diária e duração da medicação com aspirina 6 anos de seguimento	Dados ajustados para idade, IMC, história familiar de CCR, história de colonoscopia/sigmoidoscopia, hábitos tabágicos, etnia, terapia de substituição hormonal, rendimentos e actividade física.	a)
PHS (Sturmer <i>et al</i> , 1998)	ECA	22 071 homens com idades compreendidas entre 40 e 84 anos, sendo que 11037 receberam 32,5mg de aspirina e 11034 receberam placebo	325 mg de aspirina administrados diariamente durante um período de 5 anos vs placebo	Dados ajustados para idade	<u>GERAL</u> RR: 1,03 (0,83-1,27)
WHS (Cook <i>et al</i> , 2005)	ECA	39 876 mulheres com 45 ou mais anos de idade, sendo que 19934 receberam 100mg de aspirina e 19942 receberam placebo	100 mg de aspirina administrados diariamente durante um período de 10 anos vs placebo	Não descrito	<u>GERAL</u> RR: 0,98 (0,77-1,24)

\* CC, estudos de caso-controlo; CP, estudos de coorte prospectivo; ECA, ensaio clínico aleatorizado; HFPS, *Health Professionals Follow-up Study*; IMC, índice de massa corporal; IWHS, *Iowa Women's Health Study*; LWC, *Leisure World Cohort*; NHS, *Nurse's Health Study*; OR, *odds ratio*; PHS, *Physician's Health Study*; RR, risco relativo; WHI, *Women's Health Initiative*; WHS, *Women's Health Study*.

a) Os resultados referentes a este estudo não são apresentados, pois foram calculados de modo incorrecto, não sendo utilizados nesta revisão.

Visto que o número de participantes nos dois CCE é substancialmente superior ao dos restantes estudos, eventuais erros/viéses influenciariam sobretudo os resultados da análise combinada. Daí que tenha sido realizada uma análise que não inclui os referidos estudos, apresentando um OR combinado de 0,66 (IC 95%, 0,45-0,98), ou seja, uma diminuição estatisticamente significativa de 34% no risco de CCR associada à medicação com aspirina.

Em relação aos cinco CP que avaliam a relação entre a medicação com aspirina e o risco de CCR (Allison *et al*, 2006; Mahipal *et al*, 2006; Chan *et al*, 2005; Paganini-Hill, 1995; Giovannucci *et al*, 1994), verificaram-se problemas em três deles, pelo que não foram incluídos na análise que se segue. Assim, dois (Paganini-Hill, 1995; Mahipal *et al*, 2006) não caracterizam os coortes do modo necessário para esta análise, enquanto um outro (Allison *et al*, 2006) contém erros na apresentação dos seus dados que impossibilitam o cálculo correcto do RR. Logo, apenas o *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS) (Giovannucci *et al*, 1994) e o *Nurse's Health Study* (NHS) (Chan *et al*, 2005) foram incluídos nesta análise. O primeiro destes estudos apenas inclui homens na sua análise, cujas idades variam entre 40 e 75 anos, enquanto o NHS (Chan *et al*, 2005) não inclui indivíduos do sexo masculino, sendo que as idades variam entre 30 e 55 anos. O HPFS (Giovannucci *et al*, 1994) compara o risco de CCR em pacientes que usam aspirina com o de pacientes que não a usam, apresentando um RR de 0,7 (IC 95%, 0,53-0,92). Por sua vez, o NHS (Chan *et al*, 2005), avalia o risco de CCR entre indivíduos com uso regular (medicação com aspirina 2 ou mais vezes/semana) e irregular (sem medicação com aspirina ou com medicação com aspirina menos de 2 vezes/semana) de aspirina, apresentando um RR de 0,77 (IC 95%, 0,67-0,88). Ainda que estes dois estudos não possam ser combinados, na medida em que não apresentam as mesmas

características de exposição à aspirina, é possível inferir que ambos sugerem uma diminuição do risco de CCR, a qual é estatisticamente significativa.

### 3.2.1.2.2 – Sub-análise: Género

A estratificação do risco de cancro colo-rectal por género foi possibilitada por seis estudos observacionais, dois CC (Reeves *et al*, 1996; Kune *et al*, 1988) e quatro CP (Allison *et al*, 2006; Chan *et al*, 2005; Paganini-Hill, 1995; Giovannucci *et al*, 1994) (Tabela 3.4).

**Tabela 3.4 – Estratificação do risco de CCR por género**

Tipo de Estudo	Género	Estudo, Autor e Ano	RR\OR (IC 95%)
<b>CASO- CONTROLO</b>	<b>MASCULINO</b>	Kune <i>et al</i> (1988)	OR: 0,58 (0,38-0,88)
	<b>FEMININO</b>	Kune <i>et al</i> (1988) Reeves <i>et al</i> (1996)	OR: 0,49 (0,32-0,73) OR: 0,79 (0,46-1,36)
<b>COORTE</b>	<b>MASCULINO</b>	HPFS (Giovannucci <i>et al</i> , 1994) LWC (Paganini-Hill, 1995)	RR: 0,70 (0,53-0,92) RR: 1,38
	<b>FEMININO</b>	LWC (Paganini-Hill, 1995) NHS (Chan <i>et al</i> , 2005) WHI (Allison <i>et al</i> , 2006)	RR: 1,10 RR: 0,77 (0,67-0,88) a)

\* HPFS, *Health Professionals Follow-up Study*; LWC, *Leisure World Cohort*; NHS, *Nurse's Health Study*; OR, *odds ratio*; RR, *risco relativo*; WHI, *Women's Health Initiative*.

a) Os resultados referentes a este estudo não são apresentados, pois foram calculados de modo incorrecto, não sendo utilizados nesta revisão.

Dos CC, apenas o estudo de Kune *et al* (1988) faz referência ao risco no género masculino, apresentando um OR de 0,58 (IC 95%, 0,38-0,68), ou seja, uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR associada à medicação com aspirina. O risco no género feminino é facultado pelos dois CC, apresentando OR de 0,49 (IC 95%, 0,32-0,73) (Kune *et al*, 1988) e de 0,79 (IC 95%, 0,46-1,36) (Reeves *et al*, 1996). Embora ambos indiquem uma diminuição do risco, apenas o estudo de Kune *et al* (1998) apresenta um resultado estatisticamente significativo. Estes estudos não foram combinados, por faltarem alguns dados relativos à população do estudo de Reeves *et al* (1996).

Relativamente aos CP, o HPFS (Giovannucci *et al*, 1994) define o risco exclusivamente no sexo masculino, apresentando RR de 0,70 (IC 95%, 0,53-0,92), o que demonstra uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR. Dois estudos definem o risco exclusivamente no género feminino (Allison *et al*, 2006; Chan *et al*, 2005), embora o *Women's Health Initiative* (WHI) (Allison *et al*, 2006), como já foi referido anteriormente, possua erros na apresentação dos dados que impossibilitam o cálculo correcto do RR. Assim, o risco de CCR no sexo feminino é definido pelo NHS (Chan *et al*, 2005), que apresenta um RR de 0,77 (IC 95%, 0,67-0,88) na comparação entre os indivíduos com uso regular (medicação com aspirina 2 ou mais vezes/semana) e irregular (sem medicação com aspirina ou com medicação com aspirina menos de 2 vezes/semana) de aspirina, sugerindo uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR. O único estudo que avalia o RR em ambos os géneros é o *Leisure World Cohort* (LWC) (Paganini-Hill, 1995), apresentando RR de 1,38 para os homens e RR de 1,10 para as mulheres, medicados diariamente com aspirina. No entanto, este estudo não apresenta os respectivos intervalos de confiança, nem fornece dados que possibilitem o seu cálculo, o que impossibilita a avaliação da significância estatística destes resultados.

### 3.2.1.2.3 – Sub-análise: Localização Anatômica

Seis estudos observacionais, três CC (Slattery *et al*, 2004; Friedman *et al*, 1998; Kune *et al*, 1988) e três CP (Mahipal *et al*, 2006; Chan *et al*, 2005; Giovannucci *et al*, 1994) analisaram o risco de CCR de acordo com a sua localização anatômica (**Tabela 3.5**).

**Tabela 3.5** – Estratificação do risco por localização do CCR

Tipo de Estudo	Localização	Estudo, Autor e Ano	RR\OR (IC 95%)
<b>CASO-CONTROLO</b>	<b>CÓLON</b>	Kune <i>et al</i> (1988) Friedman <i>et al</i> (1998)	OR: 0,53 (0,35-0,80) OR: 0,7 (0,6-0,8)
	<b>RECTO</b>	Kune <i>et al</i> (1988) Slattery <i>et al</i> (2004)	OR: 0,59 (0,39-0,91) OR: 0,8 (0,6-0,9)
<b>COORTE</b>	<b>CÓLON</b>	IWHS (Mahipal <i>et al</i> , 2006)	RR: 0,67 (0,51-0,87) <b>proximal</b> RR: 1,04 (0,67-1,63) <b>distal</b>
		HPFS (Giovannucci <i>et al</i> , 1994) NHS (Chan <i>et al</i> , 2005)	RR: 0,72 (0,53-0,97) RR: 0,71 (0,61-0,83)
	<b>RECTO</b>	HPFS (Giovannucci <i>et al</i> , 1994) NHS (Chan <i>et al</i> , 2005) IWHS (Mahipal <i>et al</i> , 2006)	RR: 0,61 (0,31-1,20) RR: 0,94 (0,72-1,23) RR: 1,32 (0,82-2,13)

\* HPFS, *Health Professionals Follow-up Study*; IWHS, *Iowa Women's Health Study*; NHS, *Nurse's Health Study*; OR, *odds ratio*; RR, *risco relativo*.

Dois CC avaliaram o risco de cancro do cólon, sendo que o estudo de Kune *et al* (1988) apresenta OR de 0,53 (IC 95%, 0,35-0,80), enquanto que o estudo de Friedman *et al* (1998) apresenta OR de 0,7 (IC 95%, 0,6-0,8). Por sua vez, o risco de cancro do recto é também avaliado por dois estudos, sendo que o estudo de Kune *et al* (1988)

apresenta OR de 0,59 (IC 95%, 0,39-0,91) e o estudo de Slattery *et al* (2004) OR de 0,8 (IC 95%, 0,6-0,9). Todos estes estudos apresentaram resultados estatisticamente significativos, sugerindo uma diminuição do risco tanto para o cancro do cólon como para o cancro do recto.

Os três CP abordam simultaneamente o risco de cancro de colón e de cancro do recto. Relativamente ao cancro do cólon, o HPFS (Giovannucci *et al*, 1994) e o NHS (Chan *et al*, 2005) revelaram uma diminuição do risco, estatisticamente significativa, apresentando RR de 0,72 (IC 95%, 0,53-0,97) e RR de 0,71 (IC 95%,0,61-0,83), respectivamente. Por sua vez, o *Iowa Women's Health Study* (IWHS) (Mahipal *et al*, 2006) ainda é mais específico na localização anatómica da neoplasia, fazendo a distinção entre os cancros localizados no cólon proximal e os que se localizam no cólon distal. Assim, o estudo apresenta valores de RR de 0,67 (IC 95%, 0,51-0,87) para os cancros localizados no cólon proximal e de 1,04 (0,67-1,63) para os cancros localizados no cólon distal. De acordo com estes valores, a medicação com aspirina contribui para uma diminuição estatisticamente significativa do risco de desenvolvimento de cancro do cólon proximal, embora isto não aconteça para as neoplasias localizadas mais distalmente.

No que diz respeito ao cancro do recto, o HPFS (Giovannucci *et al*, 1994) e o NHS (Chan *et al*, 2005) também revelam uma diminuição do risco, sem significância estatística, apresentando RR de 0,61 (IC 95%, 0,31-1,20) e RR de 0,94 (IC 95%, 0,72-1,23), respectivamente, enquanto que o IWHS (Mahipal *et al*, 2006) apresentou um RR de 1,32 (IC 95%, 0,82-2,13), sugerindo um aumento do risco de cancro do recto associado à medicação com aspirina, embora este valor também não seja estatisticamente significativo.

### 3.2.1.2.4 – Sub-análise: Duração do Uso

Quatro estudos observacionais, 2 CC (García-Rodríguez e Huerta-Alvarez, 2001; Rosenberg *et al*, 1998) e 2 CP (Allison *et al*, 2006; Chan *et al*, 2005) analisaram o risco de CCR de acordo com o número de anos de medicação com aspirina (**Tabela 3.6**).

**Tabela 3.6** – Estratificação do risco de CCR por duração da medicação

Tipo de Estudo	Duração	Estudo, Autor e Ano	RR/OR (IC 95%)
<b>CASO-CONTROLO</b>	< 2 ANOS DE USO CONTÍNUO	Rosenberg <i>et al</i> (1998) García-Rodríguez e Huerta-Alvarez, (2001)	OR: 0,69 (0,38-1,26) OR: 0,96 (0,77-1,19) <sup>a)</sup>
	≥ 2 ANOS DE USO CONTÍNUO	Rosenberg <i>et al</i> (1998) García-Rodríguez e Huerta-Alvarez, (2001)	OR: 0,72 (0,57-0,91) OR: 0,93 (0,71-1,21) <sup>a)</sup>
<b>COORTE</b>		NHS (Chan <i>et al</i> , 2005)	RR: 1,04 (0,88-1,24) <b>1-5ANOS</b> RR: 0,89 (0,74-1,08) <b>6-10ANOS</b> RR: 0,67 (0,54-0,85) <b>11-15ANOS</b> RR: 0,68 (0,54-0,85) <b>&gt;20ANOS</b>
		WHI (Allison <i>et al</i> , 2006)	RR: 0,94 (0,73-1,21) <b>1-5ANOS</b> RR: 1,29 (0,82-2,09) <b>5,1-10ANOS</b> RR: 0,58 (0,24-1,39) <b>10,1-15ANOS</b> RR: 0,77 (0,40-1,50) <b>&gt;20ANOS</b>

\* NHS, *Nurse's Health Study*; WHI, *Women's Health Initiative*; OR, *odds ratio*; RR, risco relativo.

a) O OR foi calculado a partir de dados fornecido pelo estudo.

Assim, os dois CC avaliaram o risco de CCR associado à medicação com aspirina há menos de 2 anos e também o risco de CCR para medicação com aspirina há 2 ou mais anos. Ambos demonstraram uma diminuição do risco associada à medicação com aspirina de duração inferior a 2 anos, com OR de 0,69 (Rosenberg *et al*, 1998) e 0,96 (Garcia-Rodriguez e Huerta-Alvarez, 2001). A junção dos resultados dos 2 estudos

resultou num OR combinado de 0,92 (IC 95%, 0,75-1,13), ou seja, uma diminuição de 8% no risco de CCR, embora este resultado não tenha significância estatística. Em relação à medicação de duração igual ou superior a 2 anos, os OR foram de 0,72 e 0,93 (Rosenberg *et al* e Garcia-Rodriguez e Huerta-Alvarez, respectivamente), sendo que o OR combinado é de 0,80 (IC 95%, 0,67-0,96), ou seja, uma diminuição estatisticamente significativa de 20% no risco de CCR.

Os dois CP não podem ser combinados, pois os seus resultados foram agrupados de maneira diferente. O NHS (Chan *et al*, 2005) apresenta os seguintes valores de RR: para os participantes com 1-5 anos de medicação com aspirina, RR de 1,04 (IC 95%, 0,88-1,24); 6-10 anos, RR de 0,89 (IC 95%, 0,74-1,08); 11-20 anos, RR de 0,67 (IC 95%, 0,54-0,85); >20 anos, RR de 0,68 (IC 95%, 0,54-0,85). De todos estes valores, somente o referente à medicação durante 1-5 anos não aparenta diminuir o risco. Por outro lado, a medicação durante 6-10 anos sugere diminuição do risco, embora sem significância estatística, enquanto que a medicação durante 11-20 anos e >20 anos de duração indica uma diminuição estatisticamente significativa. Por sua vez, o WHI (Allison *et al*, 2006) compara a medicação com aspirina durante 1-5 anos, com RR de 0,94 (IC 95%, 0,73-1,21); 5,1-10 anos, com RR de 1,29 (IC 95%, 0,82-2,09); 10,1-20 anos, com RR de 0,58 (IC 95%, 0,24-1,39); >20 anos, com RR de 0,77 (IC 95%, 0,40-1,50). Neste estudo, só a medicação durante 5,1-10 anos não diminui o RR de CCR. De resto, a medicação durante 1-5 anos, 10,1-20 anos e >20 anos aparenta diminuir o risco, embora os resultados não sejam estatisticamente significativos.

### 3.2.1.2.5 – Sub-análise: Dose Diária

Quatro estudos observacionais, dois CC (Garcia-Rodríguez e Huerta-Alvarez, 2001; Rosenberg *et al*, 1998) e dois CP (Allison *et al*, 2006; Chan *et al*, 2005) analisaram a relação entre a dose diária de aspirina e o risco de CCR (Tabela 3.7).

**Tabela 3.7** – Estratificação do risco de CCR por dose de aspirina

Tipo de Estudo	Estudo, Autor e Ano	RR/OR (IC 95%)
<b>CASO- CONTROLO</b>	Rosenberg <i>et al</i> (1998)	OR: 0,5 (0,3-1,0) <162,5mg OR: 0,8 (0,5-1,4) 162,5-324mg OR: 0,6 (0,5-0,9) 352mg OR: 0,6 (0,2-1,4) 326-649mg OR: 0,6 (0,3-1,2) ≥625mg
	García-Rodríguez e Huerta-Alvarez, (2001)	OR: 1,1 (0,8-1,4) 75mg OR: 1,0 (0,7-1,4) 150mg OR: 0,6 (0,4-0,9) 300mg
<b>COORTE</b>	WHI (Allison <i>et al</i> , 2006)	RR: 1,12 (0,79-1,60) <325mg RR: 0,88 (0,68-1,13) ≥325mg
	NHS (Chan <i>et al</i> , 2005)	RR: 1,10 (0,92-1,31) 93-232mg RR: 0,89 (0,73-1,10) 279-650mg RR: 0,68 (0,49-0,95) >650mg

\* NHS, *Nurse's Health Study*; WHI, *Women's Health Initiative*; OR, *odds ratio*; RR, *risco relativo*.

Os dois CC não puderam ser combinados, na medida em que as doses comparadas diferem entre os dois estudos. Assim, o estudo de Rosenberg *et al* (1998) avalia os efeitos de doses inferiores a 162,5mg, com OR de 0,5 (IC 95%, 0,3-1,0); 162,5mg-324mg, com OR de 0,8 (IC 95%, 0,5-1,4); 325mg, com OR de 0,6 (IC 95%, 0,5-0,9); 326mg-649mg, com OR de 0,6 (IC 95%, 0,2-1,4); ≥650mg, com OR de 0,6 (IC 95%, 0,3-1,2). Estes resultados sugerem uma diminuição do risco de CCR para todas as doses avaliadas, embora apenas o OR correspondente à dose de 325mg seja

estatisticamente significativo. Por sua vez, o estudo de Garcia-Rodríguez e Huerta-Alvarez (2001), utiliza doses de 75mg, com OR de 1,1 (IC 95%, 0,8-1,4); 150mg, com OR de 1,0 (IC 95%, 0,7-1,4); 300mg, com OR de 0,6 (IC 95%, 0,4-0,9). As doses de 75 e 150 mg não traduzem diminuição do risco de CCR, embora os valores apurados não sejam estatisticamente significativos. Apenas o OR relativo à dose de 300mg apontou para uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR.

Os CP também não puderam ser combinados, pois as doses comparadas também diferem entre os dois estudos. O NHS (Chan *et al*, 2005) avaliou doses de 93-232mg, com RR de 1,10 (IC 95%, 0,92-1,31); 279-650mg, com RR de 0,89 (IC 95%, 0,73-1,10);  $\geq 650$ mg, com RR de 0,68 (IC 95%, 0,49-0,95). Tanto a dose de 279-650 como a de  $\geq 650$ mg sugerem uma diminuição do risco de CCR, embora apenas a segunda apresente um valor estatisticamente significativo. Os resultados para a dose de 93-232mg não traduzem diminuição do risco, embora não possuam significância estatística. O WHI (Allison *et al*, 2006) avaliou dosagens  $\leq 325$ mg, com RR de 1,12 (IC 95%, 0,79-1,60) e  $\geq 325$ mg, com RR de 0,88 (IC 95%, 0,68-1,13). A dose de aspirina inferior a 325mg não revela diminuição do risco de CCR, embora os resultados não sejam estatisticamente significativos, enquanto que doses superiores a 325mg apontam para uma diminuição do risco, também sem significância estatística.

#### **3.2.1.2.6 – Sub-análise: Frequência do Uso**

A frequência da medicação com aspirina é referida em cinco estudos observacionais, dois CC (Rosenberg *et al*, 1998; Reeves *et al*, 1996) e três CP (Mahipal *et al*, 2006; Chan *et al*, 2005; Giovannucci *et al*, 1994) (**Tabela 3.8**).

**Tabela 3.8** – Estratificação do risco de CCR por frequência do uso de aspirina

Tipo de Estudo	Frequência	Estudo, Autor e Ano	RR\OR (IC 95%)
CASO- CONTROLO	≥ 2 VEZES POR SEMANA	Reeves <i>et al</i> (1996)	RR: 0,79 (0,46-1,36)
	≥ 4 VEZES POR SEMANA	Rosenberg <i>et al</i> (1998)	RR: 0,7 (0,5-0,9)
COORTE	≥ 2 VEZES POR SEMANA	HPFS (Giovannucci <i>et al</i> , 1994) NHS (Chan <i>et al</i> , 2005)	RR: 0,7 (0,53-0,92) RR: 0,77 (0,67-0,88)
		IWHS (Mahipal <i>et al</i> , 2006)	RR: 0,87 (0,69-1,09) ≤ 1/semana RR: 0,79 (0,59-1,04) 2-5/semana RR: 0,76 (0,58-1,00) > 6/semana

\* HPFS, *Health Professionals Follow-up Study*; IWHS, *Iowa Women's Health Study*; NHS, *Nurse's Health Study*; OR, *odds ratio*; RR, *risco relativo*.

Relativamente aos CC, o estudo de Rosenberg *et al* (1998) analisa o efeito da medicação com aspirina numa frequência igual ou superior a 4 vezes por semana, apresentando OR de 0,7 (IC 95%, 0,5-0,9), sugerindo uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR. Por sua vez, o estudo de Reeves *et al* (1996) avalia o efeito da medicação com aspirina numa frequência igual ou superior a 2 vezes por semana, apresentando OR de 0,79 (IC 95%, 0,46-1,36), o qual aponta para uma diminuição sem significância estatística do risco de CCR.

Dois dos CP (Chan *et al*, 2005; Giovannucci *et al*, 1994) também analisam o efeito da medicação com aspirina numa frequência igual ou superior a 2 vezes por semana, embora não possam ser combinados, pois as características de exposição à aspirina não são as mesmas. Assim, o NHS (Chan *et al*, 2005) apresenta RR de 0,77 (IC 95%, 0,67-0,88), enquanto o HPFS (Giovannucci *et al*, 1994) apresenta RR de 0,7 (IC 95%, 0,53-0,92). Ambos traduzem uma diminuição estatisticamente significativa do

risco de CCR, associada à medicação com aspirina numa frequência igual ou superior a 2 vezes por semana. Entretanto, o IWHS (Mahipal *et al*, 2006) analisou o risco associado à medicação  $\leq 1$  vez por semana, com RR de 0,87 (IC 95%, 0,69-1,09); 2-5 vezes por semana, com RR de 0,79 (IC 95%, 0,59-1,04);  $\geq 6$  vezes por semana, com RR de 0,76 (IC 95%, 0,58-1,00). Todos estes resultados indicam uma redução do risco de CCR, embora nenhum seja estatisticamente significativo.

### 3.2.2 – AINE's-NA e Incidência de CCR

Dos 23 estudos que cumpriram os critérios de inclusão e cujo nível de evidência Oxford foi superior a 4, sete analisaram a relação entre a medicação com AINE's-NA e o risco de CCR, um analisou a relação entre a medicação com AINE's-NA e o risco de cancro exclusivamente do cólon e um outro analisou a relação entre a medicação com AINE's-NA e o risco de cancro exclusivamente do recto (**Tabela 3.9**).

Todos os estudos que analisaram a relação entre a medicação com AINE's-NA e o risco de CCR são observacionais, divididos entre cinco CC e dois CP, sendo que os estudos que analisaram separadamente o cancro do cólon e do recto são ambos CC.

**Tabela 3.9 – Estudos que avaliam a relação entre a medicação com AINE's-NA e o risco de CCR**

Estudo, Autor e Ano	Tipo de Estudo	População	Características da exposição aos AINE's-NA <sup>a)</sup>	Controlo dos factores de confusão	RR/OR (IC 95%)
Kune <i>et al</i> (1988)	CC	1440 homens e mulheres com uma média de idades de 65 anos, divididos em 713 casos e 727 controlos	Não descritas.	Dados ajustados para sexo e idade.	<u>GERAL</u> OR: 0,77 (0,60-1,01)  <u>GÉNERO</u> OR: 0,80 (0,56-1,16) <b>homens</b> OR: 0,74 (0,51-1,09) <b>mulheres</b>
Reeves <i>et al</i> (1996)	CC	477 mulheres com idades compreendidas entre 40 e 74 anos, das quais 184 são casos e 293 são controlos	Medicação com AINE's-NA com uma frequência de pelo menos 2 vezes/semana durante um período de pelo menos um mês.	Dados ajustados para idade, realização de sigmoidoscopia, antecedentes familiares e IMC	<u>GERAL</u> OR: 0,43 (0,20-0,89)
Rosenberg <i>et al</i> (1998)	CC	2402 homens e mulheres, com idades compreendidas entre os 20 e os 69 anos, dos quais 1187 são casos e 1185 são controlos	Medicação com AINE's-NA e medicação especificamente com ibuprofeno, com uma frequência de pelo menos 4 vezes/semana durante um período de pelo menos três meses.	Dados ajustados para sexo e idade	<u>GERAL</u> OR: 0,6 (0,4-0,9)  <u>IBUPROFENO</u> OR: 0,62 (0,37-1,05) <sup>b)</sup>
Friedman <i>et al</i> (1998)	CC	4403 homens e mulheres, com idades compreendidas entre os 30 e os 79 anos, dos quais 1993 são casos e 2410 são controlos	Medicação com AINE's-NA com uma frequência de pelo menos 3 vezes/semana durante um período de pelo menos um mês.	Dados ajustados para sexo, idade, etnia, história familiar de CCR, IMC, ingestão calórica diária, ingestão de fibras e cálcio, actividade física, hábitos tabágicos e alcoólicos e medicação com outros AINE's	<u>GERAL</u> OR: 0,7 (0,6-0,8)
García-Rodríguez e Huerta-Alvarez (2001)	CC	12002 homens e mulheres, com idades compreendidas entre os 40 e os 79 anos de idade, dos quais 2002 são casos e 10000 são controlos	Duração da medicação em utilizadores "actuais" AINE's-NA	Dados ajustados para sexo e idade	<u>GERAL</u> OR: 0,7 (0,6-0,9)  <u>IBUPROFENO</u> OR: 0,70 (0,40-1,24) <sup>b)</sup>  <u>DURACÃO</u> OR: 0,85 (0,69-1,04) <2 anos <sup>b)</sup> OR: 0,61 (0,43-0,86) ≥2 anos <sup>b)</sup>
Slattery <i>et al</i> (2004)	CC	2153 homens e mulheres com idades compreendidas entre 30 e 79 anos, dos quais 951 são casos e 1202 são controlos	Medicação com AINE's-NA com uma frequência de pelo menos 2 vezes/semana durante um período de pelo menos um mês.	Dados ajustados para a idade, IMC, exercício físico, hábitos tabágicos, ingestão calórica, de fibras e de cálcio.	<u>GERAL</u> OR: 0,6 (0,5-0,8)

**Tabela 3.9 (Continuação)** – Estudos que avaliam a relação entre a medicação com AINE's-NA e o risco de CCR

Estudo, Autor e Ano	Tipo de Estudo	População	Características da exposição aos AINE's-NA <sup>a)</sup>	Controlo dos factores de confusão	RR/OR (IC 95%)
Vinogradova <i>et al</i> (2007)	CC	30 668 homens e mulheres, sendo que 83% apresentam idades compreendidas entre os 55 e os 84 anos, dos quais 5686 são casos e 24982 são controlos	Medicação com AINE's-NA nos últimos 1-4 anos.	Dados ajustados para hábitos tabágicos, IMC, status sócio-económico, outras morbilidades e outras medicações	<u>GERAL</u> OR: 0,97 (0,91-1,03) <sup>b)</sup>
NHS (Chan <i>et al</i> , 2005)	CP	82 911 mulheres, com idades compreendidas entre os 30 e os 55 anos (no início do coorte)	Uso regular vs uso irregular de AINE's-NA com uma frequência de pelo menos 2 vezes/semana durante um período de pelo menos um mês. Localização da neoplasia e dosagem de AINE's-NA. 20 anos de seguimento	Dados ajustados para idade, hábitos tabágicos, IMC, actividade física, cancro colorectal em familiares, realização de exame endoscópico, pólipos colónicos, terapia hormonal de substituição, ingestão de carne vermelha e hábitos alcoólicos.	<u>GERAL</u> RR: 0,79 (0,64-0,97)  <u>LOCAL</u> RR: 0,71 (0,56-0,9) <b>cólon</b> RR: 1,04 (0,72-1,52) <b>recto</b>  DOSAGEM RR: 1,00 (0,82-1,21) <b>0,5-1,5 caps</b> RR: 0,91 (0,69-1,19) <b>2-5 caps</b> RR: 0,69 (0,51-0,95) <b>6-14 caps</b> RR: 0,54 (0,22-1,30) <b>&gt; 14 caps</b>
IWHS (Mahipal <i>et al</i> , 2006)	CP	27 160 mulheres pós-menopáusicas com idades compreendidas entre os 55 e 69 anos (no início do coorte)	Medicação com AINE's-NA vs ausência de medicação com AINE's-NA Medicação com AINE's-NA < 1 vez por semana, 2-5 vezes por semana ou 6 ou mais vezes por semana 11 anos de seguimento	Dados ajustados para idade, IMC, ingestão de cálcio, uso de suplementos vitamínicos, história familiar de CCR, hábitos tabágicos, uso de estrogénios, actividade física	<u>FREQUENCIA</u> RR: 1,16 (0,92-1,46) $\leq$ 1/semana RR: 0,63 (0,41-0,96) <b>2-5/semana</b> RR: 0,85 (0,63-1,15) <b>&gt; 6/semana</b>  <u>LOCAL</u> RR: 0,71 (0,52-0,97) <b>cólon proximal</b> RR: 0,88 (0,54-1,42) <b>cólon distal</b> RR: 1,26 (0,80-2,00) <b>recto</b>

\* CC, estudos de caso-controlo; CP, estudos de coorte prospectivo; IMC, índice de massa corporal; IWHS, *Iowa Women's Health Study*; NHS, *Nurse's Health Study*; OR, *odds ratio*; RR, *risco relativo*.

a) Os AINE's-NA incluem inibidores não-selectivos da COX (ibuprofeno, naproxeno, indometacina, piroxicam, etc) e os inibidores selectivos da COX-2. Não incluem a aspirina.

b) O OR foi calculado a partir de dados fornecido pelo estudo

### 3.2.2.1 – Estudos Observacionais

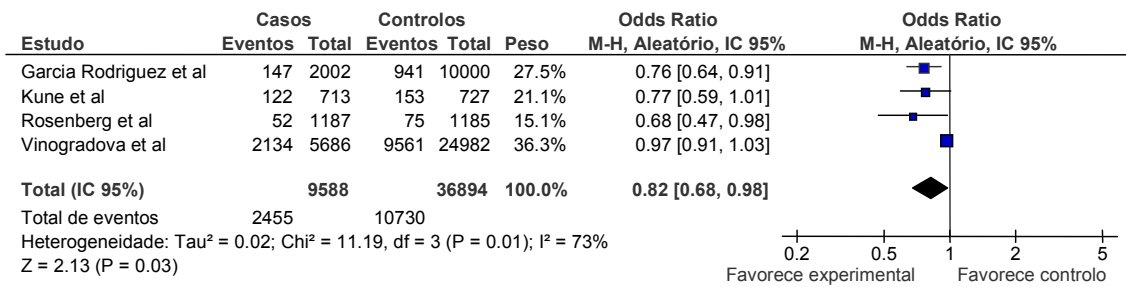
#### 3.2.2.1.1 – Geral

Na análise da relação entre a medicação com AINE's-NA e o risco de CCR, foram incluídos os dois CCE (Vinogradova *et al*, 2007; Garcia-Rodríguez e Huerta-Alvarez, 2001), num total de cinco CC (Vinogradova *et al*, 2007; Garcia-Rodríguez e Huerta-Alvarez, 2001; Rosenberg *et al*, 1998; Reeves *et al*, 1996; Kune *et al*, 1988).

Todos os estudos incluem elementos de ambos os sexos, com excepção do estudo de Reeves *et al* (1996) que apenas inclui mulheres. A idade dos participantes variou entre os 20 e os 84 anos.

Todos os estudos sugeriram uma diminuição do risco de CCR associado à medicação com AINE's-NA, embora apenas dois tenham apresentado resultados estatisticamente significativos (García-Rodríguez e Huerta-Alvarez, 2001; Rosenberg *et al*, 1998). Os OR variaram entre 0,43 (Reeves *et al*, 1996) e 0,97 (Vinogradova *et al*, 2007). A **Figura 3.4** representa a combinação dos CC, apresentando um OR combinado de 0,82 (IC 95%, 0,68-0,98), que traduz uma redução estatisticamente significativa de 18% no risco de CCR. É de realçar o facto de que os resultados do estudo de García-Rodríguez e Huerta-Alvarez (2001) se referirem apenas aos participantes que se encontravam medicados com aspirina na altura do estudo. O estudo de Reeves *et al* (1996) não foi incluído na análise combinada, pois o modo de apresentação dos seus resultados impossibilitou a sua inclusão.

Foi também realizada uma análise que não inclui os CCE, a qual resultou num OR combinado de 0,74 (IC 95%, 0,60-0,92), ou seja, uma diminuição estatisticamente significativa de 26% no risco de CCR associada à medicação com AINE's-NA.



**Figura 3.4** – medicação com AINE’s-NA vs ausência de AINE’s-NA e efeitos na incidência do cancro colo-rectal. OR combinado: 0,82 (IC 95%, 0,68-0,98). O resultado é estatisticamente significativo ( $p=0,03$ ), não se tendo verificado homogeneidade entre os estudos, comprovada numericamente pelo valor do  $I^2 = 73\%$ . Nesta análise foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

Dois CP (Mahipal *et al*, 2006; Chan *et al*, 2005) avaliaram a relação entre a medicação com AINE’s-NA e o risco de CCR. No entanto, o IWHS (Mahipal *et al*, 2006) não caracteriza o coorte do modo necessário para esta análise. Assim, o NHS (Chan *et al*, 2005) conta apenas com mulheres na sua população, as quais apresentam idades que variam entre os 30 e os 55 anos, e avalia o risco de CCR entre os indivíduos com uso regular (medicação com AINE’s-NA duas ou mais vezes/semana) e irregular (sem medicação com AINE’s-NA ou com medicação com AINE’s-NA menos de duas vezes/semana) de AINE’s-NA. Apresenta um RR de 0,79 (IC 95%, 0,64-0,97), ou seja, revela uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR associada à medicação com AINE’s-NA.

### 3.2.2.1.2 – Sub-análise: Fármacos Discriminados

Dois CC (García-Rodríguez e Huerta-Alvarez, 2001; Rosenberg *et al*, 1998) avaliaram a relação entre o risco de CCR e a medicação com ibuprofeno. O OR foi de 0,70 (IC 95%, 0,40-1,24) para o estudo de García-Rodríguez e Huerta-Alvarez (2001) e de 0,62 (IC 95%, 0,37-1,05) para o estudo de Rosenberg *et al* (1998). A junção dos dois

estudos resultou num OR combinado de 0,66 (IC 95%, 0,45-0,97), ou seja, uma diminuição estatisticamente significativa de 34% no risco de cancro colo-rectal associada à medicação com ibuprofeno.

#### **3.2.2.1.3 – Sub-análise: Género**

Um único estudo (Kune *et al*, 1988) diferencia o risco de CCR de acordo com o género dos participantes, apresentando um OR de 0,80 (IC 95%, 0,56-1,16) para os homens e de 0,74 (IC 95%, 0,51-1,09) para as mulheres. Os resultados apontam para uma diminuição do risco de CCR, sem significância estatística, associada à medicação com AINE's-NA em ambos os géneros.

#### **3.2.2.1.4 – Sub-análise: Localização Anatómica**

Quatro estudos observacionais, dois CC (Slattery *et al*, 2004; Friedman *et al*, 1998) e dois CP (Mahipal *et al*, 2006; Chan *et al*, 2005) analisaram o risco de CCR de acordo com a sua localização anatómica.

Apenas o estudo de Friedman *et al* (1998) avaliou o risco de cancro do cólon, apresentando um OR de 0,7 (IC 95%, 0,6-0,8). O risco de cancro do recto é apenas avaliado pelo estudo de Slattery *et al* (2004), o qual apresenta um OR de 0,6 (0,5-0,8). Ambos os estudos apresentaram resultados compatíveis com uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR associada à medicação com AINE's-NA.

Os dois CP abordam simultaneamente o risco de cancro de cólon e de cancro do recto. Relativamente ao cancro do cólon, o NHS (Chan *et al*, 2005) apresenta um RR de 0,71 (IC 95%, 0,56-0,90), sugerindo uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR associada à medicação com AINE's-NA. Por sua vez, o IWHS (Mahipal *et al*, 2006) faz a distinção entre os cancros localizados no cólon proximal e os que se localizam no cólon distal, apresentando RR de 0,71 (IC 95%, 0,52-0,97) para os tumores localizados no cólon proximal e RR de 0,88 (IC 95%, 0,54-1,42) para aqueles que se localizam na porção distal do cólon. Assim, a medicação com AINE's-NA aparenta diminuir o risco de CCR tanto no cólon proximal como no distal, embora apenas o resultado referente ao cólon proximal seja estatisticamente significativo. Relativamente ao cancro do recto, o NHS (Chan *et al*, 2005) apresenta um RR de 1,04 (IC 95%, 0,72-1,52), enquanto que o RR do IWHS (Mahipal *et al*, 2006) é de 1,26 (IC 95%, 0,80-2,00), sugerindo que a terapêutica com AINE's-NA não diminui o risco deste tipo de cancro, embora os resultados não sejam estatisticamente significativos.

#### **3.2.2.1.5 – Sub-análise: Duração do Uso**

O estudo de García-Rodríguez e Huerta-Alvarez (2001) foi o único a relacionar o risco de CCR com a duração da medicação com AINE's-NA, apresentando um RR de 0,85 (IC 95%, 0,69-1,04) para medicação com AINE's-NA há menos de 2 anos e RR de 0,61 (IC 95%, 0,43-0,86) para 2 ou mais anos de medicação com AINE's-NA. Em ambos os casos verifica-se uma diminuição do risco CCR, embora apenas o efeito da medicação de duração igual ou superior a 2 anos seja significativamente estatístico.

### **3.2.2.1.6 – Sub-análise: Dose Diária**

Somente o NHS (Chan *et al*, 2005) estratifica o risco de CCR de acordo com a dose de AINE's-NA. No entanto, este estudo apenas faz referência ao número de “cápsulas” ingeridas pelos participantes, semanalmente, não referindo a dose correspondente a cada cápsula. Assim, foi feita a divisão em 0,5-1,5 cápsulas, com um RR de 1,00 (IC 95%, 0,82-1,21); 2-5 cápsulas, com um RR de 0,91 (IC 95%, 0,69-1,19); 6-14 cápsulas, com um RR de 0,69 (IC 95%, 0,51-0,95); >14 cápsulas, com um RR de 0,54 (IC 95%, 0,22-1,30). Todos os resultados sugerem para uma diminuição do risco de CCR associado à medicação com AINE's-NA, com exceção da medicação com 0,5-1,5 cápsulas semanais. No entanto, apenas o resultado referente à medicação com 6-14 cápsulas apresenta significância estatística.

### **3.2.2.1.7 – Sub-análise: Frequência do Uso**

A frequência da medicação com AINE's-NA é referida em quatro estudos observacionais, dois CC (Rosenberg *et al*, 1998; Reeves *et al*, 1996) e dois CP (Mahipal *et al*, 2006; Chan *et al*, 2005).

O estudo de Reeves *et al* (1996) avalia o efeito da medicação com AINE's-NA numa frequência igual ou superior a 2 vezes por semana, apresentando OR de 0,43 (IC 95%, 0,20-0,89), resultado que traduz uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR. Por sua vez o estudo de Rosenberg *et al* (1998) analisa o efeito da medicação com AINE's-NA numa frequência igual ou superior a 4 vezes por semana,

apresentando OR de 0,6 (IC 95%, 0,4-0,9), revelando também uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR.

Em relação aos estudos de coorte, o NHS (Chan *et al*, 2005) avalia o efeito da medicação com AINE's-NA numa frequência igual ou superior a 2 vezes por semana, apresentando um RR de 0,79 (IC 95%, 0,64-0,97), o que traduz uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR. Por sua vez, o IWHS (Mahipal *et al*, 2006) analisou o risco associado à medicação com AINE's-NA numa frequência  $\leq 1$  vez por semana, com RR de 1,16 (IC 95%, 0,92-1,46); 2-5 vezes por semana, com RR de 0,63 (IC 95%, 0,41-0,96);  $\geq 6$  vezes por semana, com RR de 0,85 (IC 95%, 0,63-1,15). Destes resultados, apenas o referente à medicação numa frequência  $\leq 1$  vez por semana não está associado a redução do risco de CCR. Assim, tanto os resultados para uma frequência de 2-5 vezes por semana, como para  $\geq 6$  vezes por semana, traduzem uma diminuição do risco de CCR, embora apenas o primeiro tenha significância estatística.

### **3.2.3 – Aspirina e Incidência de ACR**

Seis dos 23 estudos que cumpriram os critérios de inclusão e cujo nível de evidência Oxford foi superior a 4 analisaram a relação entre a medicação com aspirina e o risco de ACR. Três destes estudos são ECA, enquanto três são observacionais (dois CC e um CR) (**Tabela 3.10**).

**Tabela 3.10 – Estudos que avaliam a relação entre a medicação com aspirina ou AINE’s-NA e o risco de ACR**

Estudo, Autor e Ano	Tipo de Estudo	Fármacos	População	Características da exposição à aspirina/NA-AINE’s	Controlo dos factores de confusão	RR/OR (IC 95%)
Logan <i>et al</i> (1993)	CC	Aspirina e NA-AINE’s	300 homens e mulheres, com uma média de idades que ronda os 65 anos, divididos em 147 casos e 153 controlos (casos: pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva e adenoma; controlos: pesquisa de sangue oculto negativa)	Medicação com aspirina ou medicação com NA-AINE’s nos 5 anos anteriores à realização da pesquisa de sangue oculto fecal	Dados ajustados para sexo, idade e “status” social	<u>GERAL</u> OR: 0,57 (0,3-1,0) <b>aspirina</b> OR: 0,50 (0,3-1,0) <b>NA-AINE’s</b>
Morimoto <i>et al</i> (2002)	CC	Aspirina e NA-AINE’s	1502 homens e mulheres, com idades compreendidas entre os 30 e os 74 anos, divididos em vários grupos, dos quais são relevantes 438 casos e 708 controlos	Medicação com aspirina ou NA-AINE’s com uma frequência de pelo menos 1 vez/semana durante um período de pelo menos um ano	Dados ajustados para idade, género, IMC, terapia hormonal de substituição, hábitos tabágicos e alcoólicos	<u>GERAL</u> OR: 0,7 (0,5-1,1) <b>aspirina</b> OR: 0,4 (0,2-0,7) <b>NA-AINE’s</b>
HPFS (Giovannucci <i>et al</i> , 1994)	CP	Aspirina	47 900 homens com idades compreendidas entre os 40 e os 75 anos (no início do coorte)	Medicação com aspirina vs ausência de medicação com aspirina, com uma frequência de pelo menos 2 vezes por semana. 6 anos de seguimento	Dados ajustados para idade, antecedentes de pólipos colo-rectais, história familiar de cancro colo-rectal, hábitos tabágicos, IMC, actividade física e ingestão de “carne vermelha”, álcool e vitamina E em 1986.	<u>GERAL</u> RR: 0,77 (0,63-0,95)
AFPPS (Baron <i>et al</i> , 2003)	ECA	Aspirina	1121 homens e mulheres com antecedentes de adenoma colo-rectal, moderado risco de recorrência e idade compreendida entre 21 e 80 anos, sendo que 377 foram medicados com 81mg de aspirina, 372 com 325 mg e outros 372 com placebo	91 e 375mg de aspirina administrados diariamente durante um período de aproximadamente 3 anos vs placebo Exame endoscópico realizado após 1 e/ou 3 anos de seguimento	Dados ajustados para idade, género, número de adenomas anteriores e duração do seguimento	<u>GERAL</u> RR: 0,89 (0,77-1,03) <u>DOSAGEM</u> RR: 0,83 (0,70-0,98) <b>81mg</b> RR: 0,95 (0,80-1,12) <b>375mg</b>
APACC (Benamouzig <i>et al</i> , 2003 )	ECA	Aspirina	272 homens e mulheres com antecedentes de adenoma colo-rectal, elevado risco de recorrência e idade compreendida entre 18 e 75 anos, sendo que 73 foram medicados com 160mg de aspirina, 67 com 300mg e 132 receberam placebo	160 e 300mg de aspirina administrados diariamente durante 4 anos vs placebo. Exame endoscópico realizado após um ano de seguimento	Dados ajustados para idade, género, IMC, antecedentes de adenoma colo-rectal, história familiar de CCR, tabagismo, número e características histológicas dos adenomas no início do estudo	<u>DOSAGEM</u> RR: 0,66 (0,46-0,95) <b>160mg</b> RR: 0,63 (0,46-0,84) <b>300mg</b>

**Tabela 3.10 (Continuação) – Estudos que avaliam a relação entre a medicação com aspirina ou AINE's-NA e o risco de ACR**

Estudo, Autor e Ano	Tipo de Estudo	Fármacos	População	Características da exposição à aspirina/NA-AINE's	Controlo dos factores de confusão	RR/OR (IC 95%)
PCSAP (Arber <i>et al</i> , 2006)	ECA	Celecoxib	1561 homens e mulheres com antecedentes de adenoma colo-rectal e idade superior a 30 anos, sendo que 933 receberam celecoxib e 628 receberam placebo	400mg de celecoxib administrados diariamente durante um período de 3 anos vs placebo Exame endoscópico realizado após 3 anos de seguimento	Não descrito	<u>GERAL</u> RR: 0,64 (0,56-0,75)
APPROVe (Baron <i>et al</i> , 2006)	ECA	Rofecoxib	2570 homens e mulheres com antecedentes de adenoma colo-rectal e idade igual ou superior a 40 anos, sendo que 1277 receberam 25mg de rofecoxib e 1293 receberam placebo	25mg de rofecoxib administrados diariamente durante um período de 3 anos vs placebo Exame endoscópico realizado após 3 anos de seguimento	Não descrito	<u>GERAL</u> RR: 0,76 (0,69-0,83)
APC (Bertagnoli <i>et al</i> , 2006)	ECA	Celecoxib	2035 homens e mulheres com antecedentes de adenoma colo-rectal, elevado risco de recorrência e idade compreendida entre 31 e 88 anos, sendo que 685 receberam 200mg de celecoxib, 671 receberam 400mg e 679 receberam placebo	200 e 400mg de celecoxib administrados duas vezes ao dia durante um período de aproximadamente 3 anos vs placebo Exame endoscópico realizado após 3 anos de seguimento	Não descrito	<u>DOSAGEM</u> RR: 0,67 (0,59-0,77) <b>200mg</b> RR: 0,55 (0,48-0,64) <b>400mg</b>
ukCAP (Logan <i>et al</i> , 2008)	ECA	Aspirina	853 homens e mulheres com antecedentes de adenoma colo-rectal e idade inferior a 75 anos, sendo que 434 receberam 300mg de aspirina e 419 receberam placebo	300mg de aspirina administrados diariamente durante um período de 3 anos vs placebo Exame endoscópico realizado após 3 anos de seguimento	Não descrito	<u>GERAL</u> RR: 0,79 (0,63-0,99)

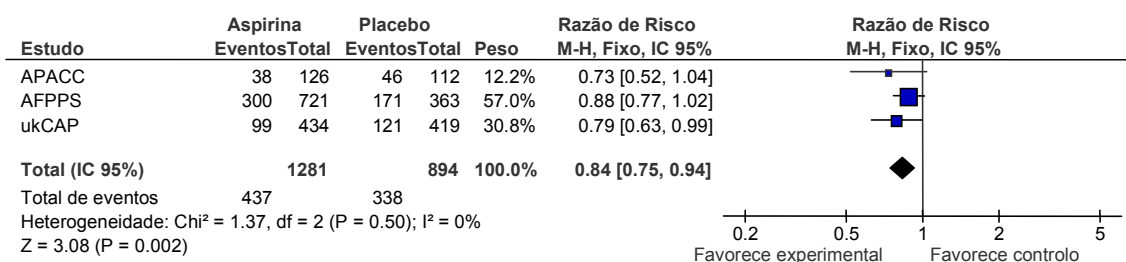
\* ACR, adenoma colo-rectal; AEPPS, *Aspirin/Folate Polyp Prevention Study*; APACC, *Association pour la Prévention par l'Aspirine du Cancer Colorectal Intervention Trial*; APC, *Adenoma Prevention with Celecoxib Trial*; APPROVe, *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx Trial*; CC, estudo de caso-controlo; CCR, cancro colo-rectal; CP, estudo de coorte prospectivo; ECA, ensaio clínico aleatorizado; IMC, índice de massa corporal; OR, *odds ratio*; PCSAP, *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps Trial*; RR, risco relativo; ukCAP, *United Kingdom Colorectal Adenoma Prevention trial*.

### 3.2.3.1 – Ensaios Clínicos Aleatorizados

Os três ECA utilizam populações semelhantes. Todos incluíram participantes de ambos os sexos nas suas amostras e as idades rondaram entre os 21 e 80 anos no *Aspirin/Folate Polyp Prevention Study* (AFPPS) (Baron *et al*, 2003), entre os 18 e 75 no *Association pour la Prévention par l'Aspirine du Cancer Colorectal Intervention Trial* (APACC) (Benamouzig *et al*, 2003), enquanto o *United Kingdom Colorectal Adenoma Prevention trial* (ukCAP) (Logan *et al*, 2008) apenas inclui sujeitos com idade inferior a 75 anos. Estes três estudos apenas incluem indivíduos com história pessoal de ACR, excisados antes do início do estudo. No que diz respeito à exposição à aspirina, o AFPPS (Baron *et al*, 2003) comparou a administração diária de 81 e 375mg de aspirina, durante um período de aproximadamente 3 anos, com a administração diária de placebo. Os resultados foram RR de 0,83 (IC 95%, 0,70-0,98) para a dosagem de 81mg, RR de 0,95 (IC 95%, 0,80-1,12) para a dosagem de 375mg e RR de 0,89 (IC 95%, 0,77-1,03) para a combinação de ambas. Todos estes resultados sugerem uma diminuição do risco de ACR associada à medicação com aspirina, embora apenas o resultado referente à medicação diária com dosagem de 81mg seja estatisticamente significativo. O APACC (Benamouzig *et al*, 2003) estabeleceu a comparação entre a administração diária de 160 e 300mg de aspirina e a administração diária de placebo, após um ano de seguimento. O RR obtido foi de 0,66 (IC 95%, 0,46-0,95) para a dosagem de 160mg e RR de 0,63 (IC 95%, 0,46-0,84) para a dosagem de 300 mg. Também neste estudo se verifica uma diminuição do risco, estatisticamente significativa, para ambas as doses. Por sua vez, o ukCAP (Logan *et al*, 2008) comparou a administração diária de 300mg de aspirina, durante 3 anos, com a administração diária de placebo, obtendo um RR de 0,79 (0,63-

0,99), resultado que revela uma diminuição estatisticamente significativa da incidência de ACR.

Os resultados dos três ECA foram combinados (**Figura 3.5**), apresentando como resultado um RR de 0,84 (IC 95%, 0,75-0,94), ou seja, uma diminuição estatisticamente significativa de 16% do risco de ACR. Note-se que esta análise faz referência ao RR global e não estratifica o RR por dose.



**Figura 3.5** – medicação com aspirina vs placebo e efeitos na incidência de adenoma colo-rectal. RR combinado: 0,84 (IC 95%, 0,75-0,94). O resultado é estatisticamente significativo (p=0,002), tendo-se verificado homogeneidade entre os estudos, comprovada numericamente pelo valor do I<sup>2</sup> = 0%. Nesta análise foi utilizado o modelo de efeitos fixos.

### 3.2.3.2 – Estudos Observacionais

Os CC que analisaram a relação entre a medicação com aspirina e o risco de ACR (Morimoto *et al*, 2002; Logan *et al*, 1993) incluem elementos de ambos os sexos na sua análise. As idades variam entre os 30 e os 74 anos no estudo de Morimoto *et al* (2002) e apresentam uma média de 65 anos no estudo de Logan *et al* (1993).

O estudo de Morimoto *et al* (2002) apresenta um OR de 0,7 (IC 95%, 0,5-1,1), revelando uma diminuição do risco de ACR associada à medicação regular com aspirina, embora o resultado não seja estatisticamente significativo. O estudo de Logan

*et al* (1993) também aponta para uma diminuição, sem significância estatística, do risco de ACR associado à medicação com aspirina, apresentando, por sua vez, um OR de 0,57 (IC 95%, 0,3-1,0).

O HPFS (Giovannucci *et al*, 1994), único estudo de coorte que analisa a relação entre a medicação com aspirina e o risco de ACR, apenas inclui homens com idades compreendidas entre os 40 e os 75 anos na sua análise. Compara o risco de ACR em pacientes medicados com aspirina com o de pacientes não-medicados com aspirina, apresentando RR de 0,77 (IC 95%, 0,63-0,95). Este resultado sugere uma diminuição significativa do risco de ACR, associada à medicação com aspirina.

### **3.2.4 – AINE's-NA e Incidência de ACR**

Cinco dos 23 estudos que cumpriram os critérios de inclusão e cujo nível de evidência Oxford foi superior a 4 analisaram a relação entre a medicação com AINE's-NA e o risco de ACR. Três destes estudos são ECA e dois são observacionais (ambos são CC) (**Tabela 3.10**).

#### **3.2.4.1 – Ensaio Clínicos Aleatorizados**

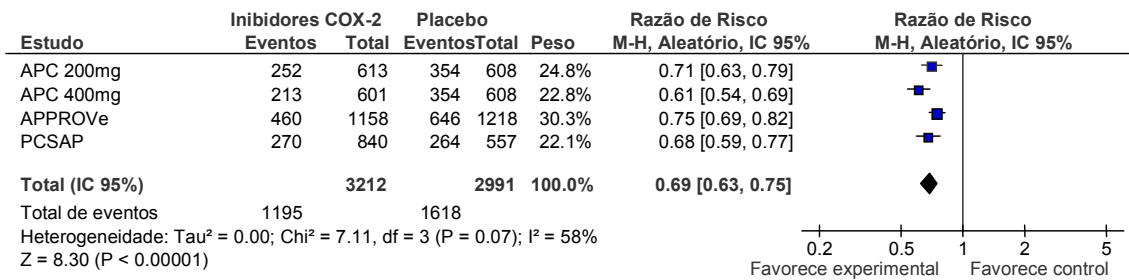
Todos os ECA utilizaram participantes de ambos os sexos na sua análise. A idade de participação variou entre os 31 e os 88 anos no *Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Trial* (Bertagnolli *et al*, 2006), enquanto que os participantes no *Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PCSAP) Trial* (Arber *et al*,

2006) apresentavam mais do que 30 anos de idade. O *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial* (Baron *et al*, 2006) apenas inclui participantes com idade igual ou superior a 40 anos.

Os três ECA comparam a relação entre o risco de ACR e a medicação com inibidores selectivos da ciclooxigenase-2. Assim, o APC (Bertagnolli *et al*, 2006) e o PCSAP (Arber *et al*, 2006) avaliam o efeito da medicação com celecoxib, enquanto que o fármaco utilizado pelo APPROVe (Baron *et al*, 2006) é o rofecoxib.

O estudo PCSAP (Arber *et al*, 2006) comparou a medicação com 400 mg de celecoxib, administrados diariamente durante um período de 3 anos, com a administração diária de placebo. O RR obtido foi de 0,64 (IC 95%, 0,56-0,75), o que sugere uma diminuição estatisticamente significativa do risco de ACR, associada à medicação diária com 400 mg de celecoxib. Por sua vez, o estudo APC (Bertagnolli *et al*, 2006), que estabeleceu a comparação entre a administração bi-diária de 200mg e 400mg de celecoxib durante um período de 3 anos, com a administração de placebo, obteve um RR de 0,67 (IC 95%, 0,59-0,77) para os 200mg e de 0,55 (IC 95%, 0,48-0,64), para a medicação com 400mg. Estes resultados apontam também para uma diminuição estatisticamente significativa do risco de ACR, associada às 2 dosagens. Em relação ao rofecoxib, o estudo APPROVe (Baron *et al*, 2006) comparou a administração diária de 25mg deste fármaco durante um período de 3 anos, com a administração diária de placebo, obtendo um RR de 0,76 (IC 95%, 0,69-0,83), ou seja, também a medicação com 25mg diários de rofecoxib está associada a uma diminuição estatisticamente significativa do risco de ACR.

A combinação dos resultados dos três ECA (**Figura 3.6**) resultou num RR combinado de 0,69 (IC 95%, 0,63-0,75), ou seja, uma diminuição estatisticamente significativa de 31% do risco de ACR, associada à medicação com inibidores selectivos da COX-2.



**Figura 3.6** – medicação com inibidores selectivos da COX-2 vs placebo e efeitos na incidência de adenoma colo-rectal. RR combinado: 0,69 (IC 95%, 0,63-0,75). O resultado é estatisticamente significativo ( $p=0,00001$ ), não se tendo verificado homogeneidade entre os estudos, facto comprovado numericamente pelo valor do  $I^2 = 58\%$ . Nesta análise foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.

### 3.2.4.2 – Estudos Observacionais

Somente dois CC (Morimoto *et al*, 2002; Logan *et al*, 1993) avaliam o risco de ACR em sujeitos medicados com AINE's-NA.

O estudo de Morimoto *et al* (2002) avalia o risco de ACR em indivíduos medicados regularmente com AINE's-NA, apresentando OR de 0,4 (IC 95%, 0,2-0,7), enquanto o estudo de Logan *et al* (1993) apresenta OR de 0,50 (IC 95%, 0,3-1,0). Estes resultados sugerem que em ambos os casos se verifica uma diminuição do risco de ACR associada à medicação com AINE's-NA, embora apenas o resultado do estudo de Morimoto *et al* seja estatisticamente significativo.

# Capítulo IV

---

## Discussão

---

## **CAPÍTULO IV – DISCUSSÃO**

### **4.1 – Análise e Interpretação dos Resultados**

#### **4.1.1 – Aspirina e Incidência de CCR**

A análise dos resultados permite inferir que praticamente todos os estudos observacionais sugerem uma diminuição do risco de CCR associada à medicação com aspirina, embora nem todos tenham apresentado resultados estatisticamente significativos.

Assim, a combinação dos CC foi incapaz de demonstrar um efeito protector da aspirina, apresentando uma diminuição de 18%, sem significância estatística, do risco de CCR. No entanto, constatou-se que os dois CCE incluídos na análise (Vinogradova *et al*, 2007; Garcia-Rodríguez e Huerta-Alvarez, 2001) contribuíam com cerca de 92% dos participantes na análise combinada, acabando por condicionar em demasia o resultado global. Assim, foi realizada uma nova análise, a qual não incluiu os dois estudos referidos e que resultou numa diminuição estatisticamente significativa de 34% no risco de CCR. Esta potenciação da protecção conferida pela aspirina, associada à exclusão dos dois CCE da análise (que tem o inconveniente de tirar bastante “poder” às associações detectadas), poderá ter explicação no desenho destes estudos. Assim, o estudo de Garcia-Rodríguez e Huerta-Alvarez (2001) apenas incluiu participantes medicados com doses relativamente baixas de aspirina, sendo que a maioria utilizava uma dosagem diária igual ou inferior a 150 mg. Como será possível constatar mais adiante nesta discussão, o papel protector da aspirina é mais evidente para dosagens

superiores. Relativamente ao estudo de Vinogradova *et al* (2007), a explicação provavelmente não estará relacionada com a dose, mas sim com a curta duração da medicação com aspirina (entre 1 e 4 anos).

Por sua vez, os CP também sugeriram um factor protector da medicação com aspirina, apresentando RR muito próximos, variando entre os 0,70 e 0,77.

A protecção conferida pela aspirina é evidente tanto para homens como para mulheres, sendo que os resultados não evidenciam diferenças entre ambos. Assim, tanto os CC como os CP evidenciaram a existência de um factor protector associado à medicação com aspirina, salvo duas excepções: o estudo de Reeves *et al* (1996) que apresentou uma diminuição de 21% do risco de CCR, mas sem significância estatística, e o LWC (Paganini-Hill, 1995), o único estudo incluído na revisão que associou a medicação diária com aspirina a um aumento do risco de CCR. No entanto, os próprios autores do estudo (Paganini-Hill, 1995) referem que este resultado pode ter sido condicionado não só pelas características do coorte (participantes com idade muito avançada – 90% com idade superior a 65 anos, com várias patologias e plurimedicados), como também pela utilização de uma dose relativamente baixa de aspirina.

Relativamente à localização específica do CCR, a análise dos resultados dos CC demonstra que a medicação com aspirina confere protecção tanto para os cancros localizados no cólon, como para os localizados no recto. No entanto, o mesmo não se passa com os CP, sugerindo que o factor protector da aspirina se dissipa à medida que as neoplasias apresentam localização mais distal. Assim, praticamente todos os CP que avaliam o RR dos cancros localizados no cólon demonstram um factor protector associado à medicação com aspirina. A única excepção é o estudo IWHS (Mahipal *et al*, 2006), que apresenta um RR de 1,04 para os tumores localizados no cólon distal. Em relação às neoplasias de localização rectal, nenhum CP sugere protecção conferida pela

aspirina, sendo que o IWHS sugere, inclusivamente, um aumento do risco, embora também não possua significância estatística. Ficam por explicar as diferenças encontradas entre os CC e os CP. Por sua vez, a explicação para o facto de apenas os CCR de localização mais proximal beneficiarem da protecção conferida pela aspirina, sugerida pelos resultados dos CP, poderá estar relacionada com o nível de expressão da COX, mais precisamente da COX-2. Como foi dito anteriormente, a sobreexpressão da COX-2 (Raju e Cruz-Correa, 2006; Hawk *et al*, 2004) poderá estar associada à génese dos CCR, assim como a um pior prognóstico (Soumaoro *et al*, 2004). Aparentemente, esta sobreexpressão não é uniforme em todo o cólon, podendo variar de acordo com a localização do CCR (Dimberg *et al*, 1999), o que pode explicar o desigual efeito da aspirina para neoplasias proximais e distais. Esta hipótese necessita, porém, de confirmação experimental.

A estratificação do risco de CCR de acordo com a duração do uso de aspirina evidenciou uma diminuição do risco tanto para a medicação de duração inferior a 2 anos, como para a medicação de duração igual ou superior a 2 anos, no que aos CC diz respeito. No entanto, apenas a medicação de duração igual ou superior a 2 anos é protectora. Por outro lado, os resultados dos dois CP incluídos nesta sub-análise revelam uma diminuição do risco, mais evidente a partir dos 10 anos de medicação, embora apenas os resultados do NHS (Chan *et al*, 2005) tenham significância estatística. Estes resultados comprovam que a protecção proporcionada pela aspirina aumenta de acordo com a duração da medicação. Os resultados dos CP, especificamente, são consistentes com a “sequência adenoma-carcinoma”, segundo a qual são necessários 10-20 anos desde a primeira mutação celular até ao surgimento do CCR (Hawk *et al*, 2004; Leslie *et al*, 2002).

Verifica-se também uma associação entre a dosagem diária de aspirina e o risco de CCR nos estudos observacionais, existindo, no entanto, alguma discrepância nos resultados encontrados. Assim, os CC incluídos nesta sub-análise sugerem um factor protector para doses de 300mg (Garcia-Rodríguez e Huerta-Alvarez, 2001) e 352mg (Rosenberg *et al*, 1998), embora o último estudo tenha também detectado uma redução do risco para todas as outras doses avaliadas, embora sem significância estatística. Por sua vez, a análise dos CP demonstrou que apenas doses superiores a 650mg, utilizadas no NHS (Chan *et al*, 2005), demonstraram conferir protecção relativamente ao CCR. O WHI (Allison *et al*, 2006) também sugere uma diminuição do risco para dose igual ou superior a 325mg, mas não possui significância estatística. Estes resultados sugerem que a protecção conferida pela aspirina apenas se torna evidente para doses de, aproximadamente, 300mg. Aparentemente, a partir deste valor quanto maior a dose, maior parece ser o efeito protector da aspirina. Esta situação pode ser explicada pelo facto de a aspirina em dose baixa apresentar um efeito relativamente específico para a COX-1, sendo necessária uma dose mais elevada para inibir a COX-2 (Patrono *et al*, 2001; Thun, 2000), isoenzima que pode estar relacionada com a génese do CCR (Raju e Cruz-Correa, 2006; Hawk *et al*, 2004), ou então, como outros estudos sugerem, porque é necessária uma dose elevada de aspirina para maximizar os possíveis efeitos preventivos da aspirina não mediados pela COX (Soumaoro *et al*, 2004; Chan *et al*, 1998).

Apenas os CC associam maior protecção à maior frequência de medicação com aspirina. Assim, embora tanto a medicação com uma frequência igual ou superior a 2 vezes/semana, como a igual ou superior a 4 vezes/semana produzam uma diminuição do risco de CCR, apenas a segunda aparenta conferir protecção relativamente ao CCR. Dois dos CP incluídos demonstram protecção para medicação com frequência superior a

2 ou mais vezes por semana (Chan *et al*, 2005; Giovannucci *et al*, 1994), enquanto o IWHS (Mahipal *et al*, 2006), apenas aponta para uma diminuição do risco de CCR, sem significância estatística. Faria sentido que se verificasse uma associação mais forte entre uma maior frequência da medicação e um menor risco de CCR, na medida em que a inibição de processos patofisiológicos dependentes da COX-2 (como parece ser exemplo a génese do CCR) não só requer doses mais elevadas de aspirina, como um curto intervalo inter-dosagem, pois esta enzima é re-sintetizada muito rapidamente (Patrono *et al*, 2001).

A análise dos ECA que compararam a medicação com aspirina com o risco de CCR – o WHS (Cook *et al*, 2005) e o PHS (Sturmer *et al*, 1998), não demonstrou qualquer protecção associada à medicação com aspirina, apresentando um RR combinado de 1,01. No entanto, analisando o desenho dos estudos, é possível constatar que a dose de aspirina utilizada no WHS foi de 100 mg, a qual, como foi possível constatar através da análise dos resultados dos estudos observacionais, é insuficiente para evitar o CCR. Por sua vez, o PHS apresenta um período de exposição à aspirina e um seguimento de apenas 5 anos. De acordo com as conclusões retiradas da análise dos resultados dos CP, este é também um período de tempo insuficiente para se verificar um efeito da medicação com aspirina. A estas explicações acresce o facto destes estudos apresentarem algumas incorrecções no seu desenho, as quais podem ter condicionado os resultados.

#### 4.1.2 – AINE's-NA e Incidência de CCR

A análise dos estudos que avaliaram o efeito da medicação com NA-AINE's sobre o risco de CCR demonstrou a existência de uma associação protectora. Assim, a combinação dos estudos caso-controllo demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa de 18% no risco de CCR, tendo este efeito permanecido quando os CCE foram excluídos da análise, verificando-se então uma diminuição estatisticamente significativa de 26%. Os resultados do NHS (Chan *et al*, 2005), único estudo de coorte incluído na análise, também demonstraram uma diminuição estatisticamente significativa do risco de CCR, na ordem dos 21%.

Dois estudos discriminaram o risco de CCR associado à medicação com ibuprofeno, sendo que a combinação dos seus resultados demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa de 34% no risco de CCR, sugerindo que este fármaco pode conferir importante protecção para o CCR. O efeito protector do ibuprofeno parece resultar não só de efeitos dependentes da inibição da COX, nomeadamente a diminuição da síntese de PG (Reddy *et al*, 1992) e a modulação da angiogénese tumoral (Yao *et al*, 2005), como também de efeitos que não estão relacionados com esta enzima, inibindo a activação dos factores nucleares KB (Palayoor *et al*, 1999).

O único estudo que compara o risco de CCR associado à medicação com AINE's-NA de acordo com o género não detectou diferenças inter-género, apresentando resultados sem significância estatística.

A individualização do risco de acordo com a localização anatómica do CCR apresenta, tal como aconteceu com a aspirina, resultados díspares entre os CC e os CP. Os resultados dos CC demonstram protecção associada à medicação com AINE's-NA, tanto para o cancro do cólon, como para o cancro do recto. Por sua vez, os CP sugerem

que apenas o cancro do cólon proximal beneficia da protecção conferida pelos AINE's-NA, verificando-se uma ausência de protecção para as neoplasias mais distais. Novamente, a explicação para este facto poderá estar relacionada com a sobreexpressão diferencial da COX-2 de acordo com a localização anatómica do CCR (Dimberg *et al*, 1999).

Em relação ao efeito da duração da medicação com AINE's-NA, apenas o estudo de Garcia-Rodríguez e Huerta-Alvarez (2001) avaliou esta variável, comparando o efeito da medicação com duração inferior a 2 anos e aquela com duração igual ou superior a 2 anos, sugerindo que apenas a segunda é protectora. Este resultado é compatível com o encontrado para a aspirina, ou seja, de que quanto maior a duração da medicação, maior o efeito protector.

A protecção conferida pelos AINE's-NA relativamente ao CCR aparenta ser condicionada pela dosagem da medicação efectuada. A interpretação dos resultados do NHS (Chan *et al*, 2005), único estudo incluído nesta sub-análise, permite inferir que o risco de CCR diminui à medida que a dosagem aumenta, embora unicamente a dose referente à toma de 6-14 “cápsulas” semanais confira protecção, pois as restantes dosagens não apresentam resultados estatisticamente significativos. Provavelmente, esta protecção dose-dependente poderá ser explicada, à semelhança da aspirina, pelo facto de tanto a inibição da COX-2, como a potencialização dos mecanismos protectores independentes da COX, necessitarem de doses elevadas de AINE's-NA, embora não existam dados científicos que comprovem esta sugestão.

Os resultados dos CC relativos à frequência de medicação com AINE's-NA não evidenciam uma maior protecção associada a maior frequência de medicação. Contrariamente ao esperado, a protecção associada à medicação com AINE's-NA numa frequência igual ou superior a 4 vezes por semana no estudo de Rosenberg *et al* (1998) é

inferior à demonstrada no estudo de Reeves *et al* (1996), em que a frequência de medicação com AINE's-NA é de somente 2 vezes por semana. Relativamente aos CP, verifica-se alguma ambiguidade nos resultados: por um lado, o NHS (Chan *et al*, 2005), o qual avalia o efeito da medicação com AINE's-NA numa frequência igual ou superior a 2 vezes por semana, demonstra uma protecção inferior à medicação com uma frequência de 2-5 vezes verificada no IWHS (Mahipal *et al*, 2006), sugerindo maior protecção associada a maior frequência de medicação. No entanto, no IWHS, não se verifica protecção associada à medicação com AINE's-NA numa frequência igual ou superior a 6 vezes por semana, não confirmando assim os benefícios resultantes uma maior frequência de medicação. Com base nestes resultados não é possível afirmar que uma maior frequência de medicação com AINE's-NA esteja associada a protecção superior.

#### **4.1.3 – Aspirina e Incidência de ACR**

Os estudos que avaliaram a relação entre a medicação com aspirina e o risco de ACR demonstraram, quase unanimemente, a existência de uma associação protectora. Apenas a análise referente aos CC não demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa do risco.

O RR combinado dos três ECA (Logan *et al*, 2008; Baron *et al*, 2003; Benamouzig *et al*, 2003) demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa de 16% do risco de ACR. Analisando os resultados destes estudos, verifica-se que não é necessária uma exposição de longa duração para que o efeito protector da aspirina se torne evidente, na medida em que em os períodos de seguimento dos três estudos

incluídos variaram entre 1 e 3 anos. Por outro lado, o efeito protector é evidente com doses relativamente baixas de aspirina, as quais variaram entre os diferentes estudos. Assim, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa do risco para doses de 300mg (Logan *et al*, 2008; Benamouzig *et al*, 2003), 160mg (Benamouzig *et al*, 2003), ou até 81mg (Baron *et al*, 2003) de aspirina. No entanto, este último resultado poderá não ser mais do que um acaso, na medida em que o mesmo estudo não identificou protecção associada à medicação com dose de 375mg (o que representa uma incoerência comparativamente com os resultados dos outros estudos).

Em relação aos resultados dos estudos observacionais, como referido anteriormente, os CC não demonstraram protecção associada à medicação com aspirina, enquanto o HPFS (Giovannucci *et al*, 1994), único estudo de coorte incluído nesta análise, apresentou resultados consistentes com os ECA, indicando uma diminuição estatisticamente significativa de 23% do risco de ACR.

#### **4.1.4 – AINE's-NA e Incidência de ACR**

A análise da relação entre a medicação com AINE's-NA e o risco de ACR evidencia um inequívoco factor protector, presente tanto na análise dos ECA como dos estudos observacionais.

Os ECA analisados (Arber *et al*, 2006; Baron *et al*, 2006; Bertagnolli *et al*, 2006) têm a particularidade de avaliar especificamente os efeitos de inibidores selectivos da COX-2, nomeadamente o celecoxib e o rofecoxib. A combinação dos três estudos demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa de 31% no risco de ACR. Individualmente, todos os ECA sugeriram a existência de protecção associada à

aspirina, a qual se tornou evidente após 3 anos de seguimento e para doses de diárias de 400 (Arber *et al*, 2006) e 800mg (Bertagnolli *et al*, 2006) para o celecoxib e de 25mg para o rofecoxib (Baron *et al*, 2006). Os resultados dos estudos observacionais confirmam a protecção conferida pelos AINE's-NA, embora apenas o estudo de Morimoto *et al* (2002) apresente resultados estatisticamente significativos.

#### **4.1.5 – Análise Conjunta**

Não se verificou qualquer diferença na incidência de CCR quando foram comparados os efeitos da medicação com aspirina com os resultados da medicação com AINE's-NA, exceptuando a medicação com ibuprofeno, a qual demonstrou uma diminuição do risco francamente superior. Actualmente não existem evidências que justifiquem o efeito superior do ibuprofeno quando comparado com os outros AINE's, devendo realçar-se o facto de que, embora possua significância estatística, a protecção verificada resulta da análise de apenas dois CC, sendo necessários mais estudos, com grau de evidência superior, para poder confirmar este achado.

Quanto à incidência de ACR, os resultados revelaram uma maior protecção para os inibidores selectivos da COX-2, do que para os utilizadores de aspirina. Tendo em conta a “sequência adenoma-carcinoma” (Leslie *et al*, 2002), este conjunto de constatações sugere que os inibidores selectivos da COX-2 conferem uma protecção superior relativamente ao processo de iniciação tumoral, em comparação com a aspirina. Contudo, esta relação poderá não ser necessariamente verídica: sabendo que as neoplasias colo-rectais estão associadas a uma sobreexpressão de COX-2 (Raju e Cruz-Correa, 2006; Hawk *et al*, 2004) e que o efeito inibitório da aspirina é dose-dependente

(Patrono *et al*, 2001; Thun, 2000), é possível que as doses de aspirina utilizada nos estudos que avaliaram o risco de ACR não tenham permitido avaliar todo o potencial preventivo da aspirina. Esta explicação é apoiada pelo facto de, nos estudos que avaliaram o risco de CCR, ter ficado demonstrado que o factor protector da aspirina se tornava evidente a partir dos 300mg, mas que tendia a aumentar proporcionalmente ao aumento da dose. No entanto, na avaliação do risco de ACR a dose máxima utilizada foi de 300mg, sendo impossível avaliar se, tal como aconteceu com os resultados relativos à incidência de CCR, uma dose superior condicionaria uma protecção ainda maior. No entanto, existe também a possibilidade de que a aparente maior eficácia dos inibidores selectivos da COX-2 na diminuição do risco de ACR se possa dever a um efeito independente da COX, embora não existam dados científicos que o afirmem. São necessários estudos que avaliem o efeito de doses mais elevadas de aspirina para esclarecer as dúvidas que subsistem.

#### **4.2 – Efeitos Adversos**

Existem diversos efeitos adversos acoplados à terapia com AINE's que podem dificultar a sua implementação como método preventivo. Estes podem incluir alterações da função renal, hepatotoxicidade, inibição plaquetária e, principalmente, efeitos gastrointestinais e cardiovasculares (Hunt *et al*, 2007).

Os principais efeitos adversos da aspirina são o risco hemorrágico aumentado, nomeadamente, maior risco de AVC hemorrágico, mais frequente com doses superiores a 325 mg, sendo que dosagens inferiores apresentam um risco substancialmente inferior (Gorelick e Weisman, 2005), e as lesões da mucosa gastrointestinal, dentro das quais se

destacam as hemorragias digestivas, cujo risco duplica na medicação com aspirina a longo prazo, mesmo a uma dose de 75mg/dia (Chan e Graham, 2004). O risco hemorrágico associado à terapêutica com aspirina deriva da inibição irreversível da actividade da COX-1 plaquetária (Gorelick e Weisman, 2005). Assim, verifica-se uma diminuição da agregação plaquetária, causando uma diminuição do potencial tromboembólico e aumentando o risco hemorrágico (Gorelick e Weisman, 2005). Por sua vez, as complicações digestivas decorrem principalmente da diminuição da síntese de PG pela mucosa gastrointestinal, resultante da inibição da COX-1 (Vallurupalli e Goldhaber, 2006).

Os restantes AINE's não-selectivos estão associados principalmente ao risco de complicações gastrointestinais, nomeadamente úlceras e alterações relacionadas com a úlcera, como hemorragia, perfuração e obstrução (Ong *et al*, 2007). Estudos endoscópicos indicam um risco de 15-30% para pessoas medicadas regularmente com estes fármacos (Ong *et al*, 2007). Os agentes que apresentam menores efeitos gastrointestinais são os que apresentam maior selectividade para a COX-2 (Chan e Graham, 2004). Dentro dos inibidores não-selectivos, o ibuprofeno parece ser o mais seguro (Chan e Graham, 2004), mas esta associação pode resultar do facto da sua utilização ser geralmente de curta duração e de baixa dose. Para doses elevadas, o risco de efeitos gastrointestinais do ibuprofeno assemelha-se ao dos restantes AINE's não selectivos (Chan e Graham, 2004). Existem também evidências de estudos observacionais que associam a medicação com alguns destes fármacos (nomeadamente diclofenaco, meloxicam, naproxeno e ibuprofeno) a risco aumentado de efeitos trombóticos cardiovasculares (Strand, 2007).

Gerou-se uma grande expectativa com o surgimento dos inibidores selectivos da COX-2, pelo facto de serem praticamente isentos de complicações gastrointestinais

(Strand, 2007). No entanto, acabou por tornar-se evidente que esta medicação está associada a outras complicações, nomeadamente o aumento da incidência de eventos trombóticos cardiovasculares, como enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC) isquémico (Strand, 2007). Esta situação pode decorrer da inibição selectiva da prostaciclina anti-trombogénica derivada do endotélio por parte dos inibidores da COX-2, sem que haja inibição do tromboxano gerado pela COX-1, o qual possui efeito pró-trombótico (Bagi *et al*, 2005), ou então da destabilização de eventuais placas ateroscleróticas, causada pela inibição da COX-2 (Egan *et al*, 2005). A produção inadequada de óxido nítrico (NO) pelo organismo pode também influenciar o risco de eventos cardiovasculares associados à medicação com inibidores selectivos da COX-2 (Anning *et al*, 2006). Em concentrações adequadas, o NO impede a inibição da prostaciclina anti-trombogénica derivada do endotélio e conseqüentemente a activação plaquetária (Anning *et al*, 2006). Assim, a medicação com inibidores selectivos da COX-2 associada a um défice de NO pode contribuir para o aumento do risco cardiovascular.

Embora a medicação com inibidores selectivos da COX-2 possa aumentar o risco de eventos cardiovasculares, o risco difere de acordo com as características do indivíduo, com o fármaco utilizado e com a dose e duração da terapia (Ong *et al*, 2007). O estudo de Bombardier *et al* (2000), que comparou a toxicidade gastrointestinal do rofecoxib versus a toxicidade gastrointestinal do naproxeno, demonstrou um risco 2,38 vezes superior de desenvolver uma complicação trombótica cardiovascular no grupo medicado com rofecoxib. Esta associação também se verificou com o valdecoxib (Nussmeier *et al*, 2005). Em relação ao celecoxib, as evidências actuais apontam para uma relativa segurança cardiovascular, desde que não seja ultrapassada a dose recomendada para o tratamento da artrite (200mg/dia) (Howes, 2007). No entanto, pelo

menos um estudo indicou um aumento do risco estatisticamente significativo de eventos cardiovasculares para 400mg/dia de celecoxib (Bertagnolli *et al*, 2006). Dos três inibidores selectivos da COX-2 referidos, apenas o celecoxib continua a ser comercializado (Harris e Breyer, 2006).

Recentemente, tornou-se evidente que os leucotrienos (LEU), substâncias inflamatórias que, à semelhança das PG, resultam do metabolismo do ácido araquidónico, podem também ser responsáveis por alterações na mucosa digestiva, lesando-a directamente ou exacerbando os efeitos lesivos de outros estímulos nóxicos (como a medicação com AINE's) (Coruzzi *et al*, 2007). A síntese de LEU pode ser aumentada pela medicação com AINE's, na medida em que a inibição da COX privilegia a via da 5-lipooxigenase (5-LOX) (e consequentemente a síntese de LEU), em detrimento da síntese de PG (Coruzzi *et al*, 2007).

Neste sentido compreende-se o efeito benéfico dos recentemente desenvolvidos inibidores duais da COX/5-LOX (Coruzzi *et al*, 2007). Este tipo de fármacos actua mantendo a acção terapêutica dos inibidores da COX (incluindo, possivelmente, a prevenção do CCR), mas sem os efeitos nocivos sobre a mucosa digestiva. O inibidor dual da COX/5-LOX, licofelona, demonstrou em ensaios clínicos e em estudos animais apresentar a mesma capacidade anti-inflamatória dos AINE's convencionais, mas com um perfil de segurança superior. São no entanto necessários ensaios clínicos de maior dimensão, antes que se possam traçar conclusões relativas ao papel destes fármacos (Coruzzi *et al*, 2007).

Uma outra estratégia para limitar a lesão da mucosa associada à medicação com AINE's é a incorporação de componentes na molécula AINE que libertam substâncias gastroprotectoras. Assim surgiram os AINE's libertadores de NO (AINE's-NO) e de ácido sulfídrico (AINE's-H<sub>2</sub>S) (Coruzzi *et al*, 2007).

O NO é uma molécula com um papel crucial na manutenção da integridade da mucosa gástrica (Wallace e Miller, 2000), favorecendo os factores protectores, nomeadamente a secreção de muco e de bicarbonato, o fluxo sanguíneo na mucosa, a proliferação do epitélio e a angiogénese, e diminuindo os factores agressivos, como o ácido, a adesão dos leucócitos ao endotélio e a produção de citocinas (Coruzzi *et al*, 2007). Assim, a junção dos efeitos anti-inflamatórios dos AINE's com a protecção da mucosa gástrica conferida pelo NO, permite obter eficácia terapêutica com um mínimo de efeitos adversos. Quando comparadas com as moléculas originais (aspirina e naproxeno), a NO-aspirina e o NO-naproxeno obtiveram um perfil de risco bastante favorável (Fiorucci *et al*, 2003; Hawkey *et al*, 2003). Dentro da eficácia terapêutica destas novas substâncias estará, sem dúvida, o potencial de quimioprevenção do CCR dos AINE's, embora ainda não existam estudos que avaliem o risco de CCR em pacientes medicados com AINE's-NO. Grande expectativa existe relativamente à síntese de inibidores selectivos da COX-2 com uma molécula libertadora de NO acoplada, na medida em que, teoricamente, o risco cardiovascular deverá desaparecer, devido à inibição da actividade plaquetária e à vasodilatação dependentes do NO (Anning *et al*, 2006). Aguarda-se a realização de ensaios clínicos que avaliem esta situação, embora estudos realizados em animais apresentem resultados promissores (Coruzzi *et al*, 2007). Resta saber se os benefícios da acoplagem de moléculas libertadoras de NO aos AINE's são universais, ou apenas afectarão os sujeitos com baixas concentrações de NO produzido pela mucosa gástrica.

Outra molécula que contribui para a manutenção da integridade da mucosa e na regulação do fluxo sanguíneo, protegendo assim a mucosa gástrica, é o H<sub>2</sub>S (Coruzzi *et al*, 2007). Pensa-se que o mecanismo de acção do H<sub>2</sub>S esteja também relacionado com a supressão da adesão leucocitária ao endotélio, assim como com a inibição dos danos

oxidativos aos tecidos (Wallace, 2007). Os AINE's, nomeadamente a aspirina, a indometacina, o diclofenaco ou o ketoprofeno, causam a diminuição da síntese de H<sub>2</sub>S (Fiorucci *et al*, 2006), sugerindo que a inibição da síntese de H<sub>2</sub>S seja outro mecanismo pelo qual os AINE's induzem lesão na mucosa digestiva (Wallace, 2007). Um estudo recentemente realizado comparou os efeitos do diclofenaco-H<sub>2</sub>S com a molécula original de diclofenaco, em cobaias, tendo demonstrado que a molécula “dual” apresenta menos efeitos nocivos gastrointestinais e o mesmo potencial anti-inflamatório e de supressão das PG (Wallace, 2007). Assim, esta pode também vir a ser uma substância promissora para a prevenção do CCR.

#### **4.3 – Limitações do Trabalho**

É notório que esta revisão apresenta algumas limitações que eventualmente poderão ter tido alguma influência nos resultados apresentados.

Relativamente ao processo de selecção dos estudos, apenas uma pessoa participou na decisão acerca de quais os estudos que deveriam ser incluídos. Embora tenham sido seguidos critérios rigorosos para realizar a selecção, a ausência de um outro revisor da literatura existente aumenta a probabilidade de inclusão de artigos que deveriam ter sido excluídos, assim como a exclusão de artigos que deveriam ter sido incluídos. Ainda dentro do processo de selecção, foram excluídos alguns estudos pelo simples facto de não se ter conseguido aceder à sua informação. Partindo do pressuposto de que alguns destes estudos poderiam ter cumprido os critérios de inclusão, há a possibilidade de se ter verificado omissão de informação relevante e que poderia influenciar os resultados finais. No entanto, os estudos que não foram avaliados

eram observacionais, sendo que todos os ECA identificados foram devidamente avaliados e posteriormente incluídos na análise, estando assim garantida a inclusão da informação de maior qualidade.

Existe pouca bibliografia relativa à temática abordada, fazendo com que, por vezes, algumas conclusões se baseiem em apenas um ou dois estudos, o que, obviamente, retira algum “poder” às associações detectadas. Como agravante, da pouca bibliografia existente, a grande maioria corresponde a estudos observacionais, existindo poucos ECA relativos a esta temática. De acordo com os princípios da Colaboração Cochrane, os quais orientaram a realização desta revisão, apenas informação proveniente de ECA deve ser analisada e incluída, para que a evidência obtida seja de qualidade elevada. No entanto, quando a informação proveniente deste tipo de estudos é manifestamente insuficiente (como foi o caso), as orientações da Colaboração Cochrane admitem a análise de dados provenientes de estudos observacionais, embora a qualidade da sua informação seja inferior à dos ECA. Esta foi a situação ocorrida neste trabalho, sendo que a quantidade de informação proveniente de estudos observacionais foi superior à dos ECA.

Um outro problema detectado na realização desta revisão é a heterogeneidade patente em muitas das comparações realizadas. Vários estudos não relatam completamente as características da exposição aos fármacos avaliados (omitindo a dose utilizada, a frequência de medicação, duração do uso, entre outros aspectos). Esta situação também retira algum “poder” aos resultados encontrados, embora a utilização do “modelo de efeitos aleatórios” quando se verificou a existência de grande heterogeneidade entre estudos, contribua para a atenuação do efeito da falta de homogeneidade.

Finalmente, a combinação de resultados para obtenção de OR e RR combinados e o cálculo de alguns valores que não se encontravam nos estudos originais, fez com que esses resultados perdessem o ajustamento relativamente aos factores de confusão. Esta situação também representa um enviesamento, embora, por comparação, não se tenha verificado uma grande diferença entre os valores originais e os calculados, logo o viés, caso exista, deverá ser praticamente desprezível.

---

# Conclusão

---

## CONCLUSÃO

A revisão realizada demonstrou que tanto a aspirina como os restantes AINE's conferem protecção relativamente ao ACR e ao CCR, ou seja, actuam em diferentes fases do processo evolutivo de uma neoplasia colo-rectal. Esta não foi uma conclusão atingida por unanimidade, mas evidenciada pela maioria dos estudos. Importa referir que neste estudo não ficou esclarecida eventual eficácia superior da aspirina em relação aos restantes AINE's, ou o contrário.

De acordo com os resultados encontrados, a medicação com aspirina de duração superior a 2 anos (estudos CC) ou 10 anos (estudos CP), com dose diária superior a 300mg e uma frequência de medicação superior a duas vezes por semana está associada a um efeito protector em relação à incidência de CCR, o qual beneficia de igual modo homens e mulheres e principalmente CCR localizados no cólon proximal (embora os resultados dos CC indiquem que os tumores rectais beneficiem do mesmo nível de protecção que os tumores do cólon).

Em relação à medicação com AINE's-NA, conclui-se que a medicação de duração superior a dois anos está também associada a um efeito protector relativamente à incidência de CCR, beneficiando, tal como a aspirina, homens e mulheres de igual forma e principalmente os tumores do cólon proximal (embora, novamente, os resultados dos estudos de caso-controlo indiquem que os tumores rectais beneficiem do mesmo nível de protecção que os tumores do cólon). A protecção dos AINE's-NA também é dose-dependente, embora não seja possível precisar qual a dose mais adequada, a qual deverá variar de acordo com os diferentes fármacos utilizados. Não se comprovou que uma maior frequência de medicação esteja associada a maior protecção.

Os resultados indicam que a protecção conferida pelo ibuprofeno é superior à da generalidade dos AINE's-NA.

Relativamente aos ACR, conclui-se que basta um período de 1 a 3 anos de medicação com aspirina para que se verifique um efeito protector, sendo que os estudos indicam que doses diárias de 81, 160 e 300mg são suficientes para conferir protecção. Por sua vez, a medicação com AINE's-NA também está associada a protecção relativamente à incidência ACR, na medida em que uma dose diária de 75 mg de rofecoxib ou de 400 ou 800mg de celecoxib, durante um período de 3 anos, está associada a diminuição do risco.

Embora as evidências demonstradas neste estudo sugiram fortemente que a terapêutica com AINE's possa vir a ter um importante papel na prevenção da neoplasia colo-rectal, qualquer medida que visasse a implementação da farmacoprevenção com AINE's teria sempre de ter em conta os inseparáveis efeitos adversos associados às dosagens consideradas eficazes, principalmente o risco hemorrágico associado à aspirina, as lesões da mucosa gastrointestinal associados à aspirina e restantes AINE's não-selectivos e o risco cardiovascular associado aos inibidores selectivos da COX-2, entre outros. Recentemente têm surgido fármacos como os inibidores duais da COX/5-LOX, os AINE's-NO e os AINE's-H<sub>2</sub>S, cujos relatos experimentais evidenciam a sua capacidade de exercer essencialmente os mesmos efeitos terapêuticos dos AINE's mas com um risco substancialmente inferior de efeitos adversos.

Na prática, não parece plausível, nem aceitável, a recomendação da medicação com AINE's à população geral, com vista à prevenção do CCR, não só devido ao risco de complicações associadas a este tipo de medicação, mas também pelo facto de apenas um determinado grupo da população acabar por ser beneficiado (na medida em que, obviamente, nem toda a gente possui o mesmo risco de desenvolver CCR). No entanto,

embora haja a necessidade de realizar mais estudos, nomeadamente ECA, para que o efeito protector dos AINE's se torne mais evidente, a quimioprevenção com AINE's poderá vir a ser importante para indivíduos com risco elevado de desenvolvimento de CCR como, por exemplo, aqueles com história pessoal de adenomas e cancro colo-rectal, com doença inflamatória intestinal ou com antecedentes familiares de CCR, embora o objectivo desta revisão não tenha sido definir o papel dos AINE's em indivíduos com este tipo de características.

Aguardam-se, com alguma expectativa, mais resultados acerca dos efeitos terapêuticos e da segurança dos inibidores duais da COX/5-LOX e dos AINE's quimicamente modificados para que, posteriormente, possam ser levados a cabo ensaios que avaliem o seu papel em termos de prevenção da neoplasia colo-rectal. Caso fosse comprovada a ausência de efeitos adversos e um potencial preventivo similar ao dos AINE's, relativamente ao CCR, o âmbito da prevenção poderia ser alargado, por exemplo, a todas as pessoas com idade superior a 50 anos, dado que o risco de CCR se acentua a partir desta idade.

Uma eventual implementação da quimioprevenção com AINE's como parte de uma estratégia de saúde pública, nunca implicaria o desinteresse pela promoção de estilos de vida saudáveis, nem a substituição do rastreio do CCR. Pelo contrário, deverá apostar-se cada vez mais na promoção de hábitos saudáveis, pois o seu benefício é muito mais abrangente do que a mera prevenção da neoplasia colo-rectal, bem como numa maior eficácia da prevenção secundária, abrangendo uma faixa da população ainda maior, utilizando preferencialmente o exame colonoscópico como primeira opção e procurando obter maior eficácia na detecção de adenomas planos, os quais poderão também ser afectados pela quimioprevenção (embora não hajam evidências que apoiem esta suposição) e que, aparentemente, são mais frequentes do que se pensava. Espera-se

que o efeito sinérgico conferido pela promoção de hábitos saudáveis, pela quimioprevenção e pelo rastreio possa contribuir para atenuar o papel nefasto que o CCR tem na saúde global.

---

# Bibliografia

---

## BIBLIOGRAFIA

ALLISON, M., GARLAND, C., CHLEBOWSKI, R., *et al.* 2006. The Association between aspirin use and the incidence of colorectal cancer in women. *American Journal of Epidemiology*. **164** (6), pp. 567-575.

ANNING, P.B., COLES, B., MORTON, J., *et al.* 2006. Nitric oxide deficiency promotes vascular side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Blood*. **108** (13), pp. 4059-4062.

ARBER, N., EAGLE, C.J., SPICAK, J., *et al.* 2006. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *The New England Journal of Medicine*. **355** (9), pp. 885-895.

BAGI, Z., ERDEI, N., TOTH, A., *et al.* 2005. Type 2 diabetic mice have increased arteriolar tone and blood pressure: enhanced release of COX-2-derived constrictor prostaglandins. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. **25** (8), pp. 1610-1616.

BARON, J.A., COLE, B.F., SANDLER, R.S., *et al.* 2003. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *The New England Journal of Medicine*. **348** (10), pp. 891-899.

BARON, J.A., SANDLER, R.S., BRESALIER, R.S., *et al.* 2006. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology*. **131** (6), pp. 1674-1682.

BENAMOUZIG, R., DEYRA, J., MARTIN, A., *et al.* 2003. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence : one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology*. **125** (2), pp. 328-336.

BERTAGNOLLI, M.M., EAGLE, C.J., ZAUBER, AG., *et al.* 2006. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *The New England Journal of Medicine*. **355** (9), pp. 873-884.

BOMBARDIER, C., LAINE, L., REICIN, A., *et al.* 2000. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *The New England Journal of Medicine*. **343** (21), pp. 1520-1528.

BRENNER, H., CHANG-CLAUDE, J., SEILER, C.M., *et al.* 2007. Potential for colorectal prevention of sigmoidoscopy versus colonoscopy: population-base case control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. **16** (3), pp. 494-499.

BRESALIER, R.S., SANDLER, R.S., QUAN, H. *et al.* 2005. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *The New England Journal of Medicine*. **352** (11), pp. 1092-1102.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 2008. *Prevention and early detection: keys to reducing deaths* [online]. [Consultado em 15 Abril 2008].

Disponível na World Wide Web:

[http://www.cdc.gov/cancer/colorectal/statistics/screening\\_rates.htm](http://www.cdc.gov/cancer/colorectal/statistics/screening_rates.htm)

CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE AT THE UNIVERSITY OF OXFORD, 2001. *Oxford centre for evidence-based medicine level of evidence grades of recommendations* [online]. [Consultado em 17 Março 2008]. Disponível na World Wide

Web: <http://www.cebm.net/>

CHAN, A.T., GIOVANNUCCI, E.L., MEYERHARDT, J.A., *et al.* 2005. Long-term use of aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *Journal of the American Medical Association*. **294** (8), pp. 914-923.

CHAN, F.K., e GRAHAM, D.Y., *et al.* 2004. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications. Review and recommendations based on risk assessment. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **19** (10), pp. 1051-1061.

CHAN, T.A., MORIN, P.J., VOGELSTEIN, B., *et al.* 1998. Mechanisms underlying antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **95** (2), pp. 681-686.

CHO, E., SMITH-WARNER, S.A., RITZ, J., *et al.* 2004. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Annals of Internal Medicine*. **140** (8), pp. 603-613.

COOK, N.R., LEE, I., GAZIANO, M., *et al.* 2005. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer. The Women's Health Study: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of the American Medical Association*. **294** (1), pp. 47-55.

CORUZZI, G., VENTURI, N., e SPAGGIARI, S., *et al.* 2007. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*. **78** (2), pp. 96-110.

COURTNEY, E.D.J., MELVILLE, D.M., e LEICESTER, R.J. 2004. Chemoprevention of colorectal cancer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. **19**, pp.1-24.

DIMBERG, J., SAMUELSSON, A., HUGANDER, A., *et al.* 1999. Differential expression of cyclooxygenase 2 in human colorectal cancer. *Gut*. **45** (5), pp. 730-732.

EGAN, K.M., WANG, M., FRIES, S., *et al.* 2005. Cyclooxygenases, thromboxane, and atherosclerosis: plaque destabilization by cyclooxygenase-2 inhibition combined with thromboxane receptor antagonism. *Circulation*. **111** (3), pp. 334-342.

FERLAY, J., AUTIER, P., BONIOL, M., *et al.* 2007. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology*. **18** (3), pp. 581-592.

FIORUCCI, S., DISTRUTTI, E., CIRINO, G., *et al.* 2006. The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterology*. **131** (1), pp. 259-271.

FIORUCCI, S., SANTUCCI, L., GRESELE, P., *et al.* 2003. Gastrointestinal safety of NO-aspirin (NCX-4016) in healthy human volunteers: a proof of concept endoscopic study. *Gastroenterology*. **124** (3), pp. 600-607.

FRIEDMAN, G.D., COATES, A.O., POTTER, J.D., *et al.* 1998. Drugs and colon cancer. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. **7** (2), pp. 99-106.

GARCÍA-RODRÍGUEZ, L.A., e HUERTA-ALVAREZ, C. 2001. Reduced risk of colorectal cancer among long term users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology*. **12** (1), pp. 88-93.

GIOVANNUCCI, E., RIMM, E.B., STAMPFER, M.J., *et al.* 1994. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Annals of Internal Medicine*. **121** (4), pp. 241-246.

GOLDSTEIN, J.L., EISEN, G.M., BURKE, T.A., *et al.* 2002. Dyspepsia tolerability from the patients' perspective: a comparison of celecoxib with diclofenac. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. **16** (4), 819-827.

GORELICK, P.B., e WEISMAN, S.M., *et al.* 2005. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: an update. *Stroke*. **36** (8), pp. 1801-1807.

HARRIS, R.C., e BREYER, M.D. 2006. Update on cyclooxygenase-2 inhibitors. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. **1** (2), pp. 236-245.

HAWK, E.T., UMAR, A., e VINER, J.L. 2004. Colorectal cancer chemoprevention – An overview of the science. *Gastroenterology*. **126** (5), pp. 1423-1447.

HAWKEY, C.J., JONES, J., ATHERTON, C.T., *et al.* 2003. Gastrointestinal safety of AZD3582, a cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donator: proof of concept study in humans. *Gut*. **52** (11), pp. 1537-1542.

HIGGINS, J.P.T., e GREEN, S. 2008. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.0.0, updated February 2008 [online]. *The Cochrane Collaboration*. [Consultado em 2 Março 2008]. Disponível na World Wide Web: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

HIGGINS, J.P.T., e GREEN, S. 2008. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.0.0, Part 2, Chapter 8.5a, updated February 2008 [online]. *The Cochrane Collaboration*. [Consultado em 2 Março 2008]. Disponível na World Wide Web: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

HOFFMEISTER, M., CHANG-CLAUDE, J. e BRENNER, H. 2007. Individual and joint use of statins and low-dose aspirin and risk of colorectal cancer: a population-based case-control study. *International Journal of Cancer*. **121** (6), pp. 1325-1330.

HOWES, L.G. 2007. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and cardiovascular events – is celecoxib the safest choice? *Therapeutics and Clinical Risk Management*. **3** (5), pp. 831-845.

HUNT, R.H., CHOQUETTE, D., CRAIG, B.N., *et al.* 2007. Approach to managing musculoskeletal pain: acetaminophen, cyclooxygenase-2 inhibitors, or traditional NSAIDs? *Canada Family Physician*. **53** (7), 1177-1184.

JEMAL, A., SIEGEL, R., WARD, E., *et al.* 2008. Cancer Statistics, 2008. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. **58** (2), pp. 71-96.

KUNE, G.A., KUNE, S., e WATSON, L.F. 1988. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Research*. **48** (15), pp. 4399-4404.

LAMBERT, R., e CHAVAILLON, Y. 2002. Flat adenoma of the colon and rectum. *Acta Endoscopica*. **32** (4), pp. 655-664.

LESLIE, A., CAREY, F.A., PRATT, N.R., *et al.* 2002. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *British Journal of Surgery*. **89** (7), pp. 845-860.

LEVIN, B., LIEBERMAN, D.A., McFARLAND, B., *et al.* 2008. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force

on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. **134** (5), pp. 1570-1595.

LOGAN R.F., LITTLE, J., HAWTIN, P.G., *et al.* 1993. Effect of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs on colorectal adenomas: case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *The British Medical Journal*. **307** (6899), pp. 258-289.

LOGAN, R.F., GRAINGE, M.J., SHEPHERD, V.C., *et al.* 2008. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*. **134** (1), pp. 341-343.

MAHIPAL, A., ANDERSON, K.E., LIMBURG, P.J., *et al.* 2006. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and subsite-specific colorectal cancer incidence in the Iowa's Women's Health Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. **15** (10), pp. 1785-1790.

MARNETT, L.J. 1992. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Research*. **52** (20), pp. 5575-5589.

MASUNAGA, R., KOHNO, H., DHAR, D.K., *et al.* 2000. Cyclooxygenase-2 expression correlates with tumour neovascularization and prognosis in human colorectal carcinoma patients. *Clinical Cancer Research*. **6** (10), pp. 4064-4068.

McCALLION, K., MITCHELL, R.M., WILSON, R.H., *et al.* 2001. Flexible sigmoidoscopy and the changing distribution of colorectal cancer: implications for screening. *Gut*. **48** (4), pp. 522-525.

MORIMOTO, L.M., NEWCOMB, P.A., ULRICH, C.M., *et al.* 2002. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. **11** (10), pp. 1012-1018.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. 2006. *Prostate cancer prevention* [online]. [Consultado em 14 Abril 2008]. Disponível na World Wide Web: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/prostate/patient/allpages/print>

NATIONAL CANCER INSTITUTE. 2008. *Colorectal cancer prevention* [online]. [Consultado em 14 Abril 2008]. Disponível na World Wide Web: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/colorectal/HealthProfessional/page>

4

NEUGUT, A.I., ROSENBERG, D.J., AHSAN, H., *et al.* 1998. Association between coronary heart disease and cancers of the breast, prostate and colon. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. **7** (10), pp. 869-873.

NUSSMEIER, N.A., WHELTON, A.A., BROWN, M.T., *et al.* 2005. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine*. **352** (11), pp. 1081-1091.

ONG, C.K.S., LIRK, P., TAN, C.H., *et al.* 2007. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Medicine & Research*. **5** (1), pp. 19-34.

PAGANINI-HILL, A. 1995. Aspirin and colorectal cancer: the Leisure World cohort revisited. *Preventive Medicine*. **24** (2), pp. 113-115.

PALAYOOR, S.T., YOUMELL, M.Y., CALDERWOOD, S.K., *et al.* 1999. Constitutive activation of IkappaB kinase alpha and NF-kappaB in prostate cancer cells is inhibited by ibuprofen. *Oncogene*. **18** (51), pp. 7389-7394.

PARKIN, D.M., BRAY, F., FERLAY, J., *et al.* 2005. Global Cancer Statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. **55** (2), pp.74-108.

PATRONO, C., COLLER, B., DALEN, J.F., *et al.* 2001. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. **119** (1), pp. 39S-63S.

RAJU, R., CRUZ-CORREA, M. 2006. Chemoprevention of colorectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. **49** (1), pp. 113-124.

REDDY, B.S, TOKUMO, K., KULKARNI, N., *et al.* 1992. Inhibition of colon carcinogenesis by prostaglandin synthesis inhibitors and related compounds. *Carcinogenesis*. **13** (6), pp. 1019-1023.

REEVES, M.J., NEWCOMB, P.A., TRENTAM-DIETZ, A., *et al.* 1996. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and protection against colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. **5** (12), pp. 955-960.

REMBACKEN, B.J., FUJII, T., CAIRNS, A., *et al.* 2000. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *The Lancet*. **355** (9211), pp. 1211-1214.

RIED, K. 2006. Interpreting and understanding meta-analysis graphs – a practical guide. *Australian Family Physician*. **35** (8), pp. 635-638.

ROSENBERG, L., LOUIK, C., e SHAPIRO, S. 1998. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer*. **82** (12), pp. 2326-2333.

RUBENSTEIN, J.H., e LAINE, L. *et al.* 2004. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. **20** (4), pp.373-380.

SANSBURY, L.B., MILLIKAN, R.C., SCHROEDER, J.C., *et al.* 2005. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of colon cancer in a population-based, case-control study of African Americans and Whites. *American Journal of Epidemiology*. **162** (6), pp. 548-558.

SLATTERY, M.L., SAMOWITZ, W., HOFFMAN, M., *et al.* 2004. Aspirin, NSAIDs, and colorectal cancer: possible involvement in an insulin-related pathway. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. **13** (4), pp. 538-545.

SOUMAORO, L.T., UETAKE, H., HIGUCHI, T., *et al.* 2004. Cyclooxygenase-2 expression: a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*. **10** (24), pp. 8465-8471.

STRAND, V. 2007. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet*. **370** (9605), pp. 2138-2151.

STURMER, T., GLYNN, R.J., LEE, I. *et al.* 1998. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physician's Health Study. *Annals of Internal Medicine*. **128** (9), pp. 713-720.

SUNG, J.J.Y., CHAN, F.K.L., LEUNG, W.K., *et al.* 2003. Screening for colorectal cancer in chinese: comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. *Gastroenterology*. **124** (3), pp. 608-614.

THUN, M.J. 2000. Beyond Willow Bark: aspirin in the prevention of chronic disease. *Epidemiology*. **11** (4), pp. 382-387.

TRICHOPOULOU, A., LAGIOU, P., KUPER, H., *et al.* 2000. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. **9** (9), pp. 869-873.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2008. *Centre for Drug Evaluation and Research* [online]. [Consultado em 1 Maio 2008]. Disponível na World Wide Web: <http://www.fda.gov/CDER/meeting/RMtranscript3.doc>

VALLURUPALLI, N.G., e GOLDBERGER, S.Z. 2006. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy. *Circulation*. **113** (12), pp. 655-658.

VINOGRADOVA, Y., HIPPISEY-COX, J., COUPLAND, C., *et al.* 2007. Risk of colorectal cancer in patients prescribed statins, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and cyclooxygenase-2 inhibitors : nested case-control study. *Gastroenterology*. **133** (2), pp. 393-402.

WALLACE, J.L. 2007. Building a better aspirin: gaseous solutions to a century-old problem. *British Journal of Pharmacology*. **152** (4), pp. 421-428.

WALLACE, J.L., e MILLER, M.J. 2000. Nitric oxide in mucosal defence: a little goes a long way. *Gastroenterology*. **119** (2), pp. 512-520.

WELLS, G.A., SHEA, B., O'CONNELL, D., *et al.* 2000. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses* [online].

[Consultado em 15 Março 2008]. Disponível na World Wide Web:  
[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.doc](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.doc)

WINAVER, S.J., ZAUBER, A.G., HO, M.N., *et al.* 1993. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *The New England Journal of Medicine*. **329** (27), pp. 1977-1981.

WINAWER, S.J., SCHOTTENFELD, D., e FLEHINGER, B.J. 1991. Colorectal cancer screening. *Journal of The National Cancer Institute*. **83** (4), pp. 243-253.

WOOLF, S.H. 2000. The best screening best for colorectal cancer – A personal choice. *The New England Journal of Medicine*. **343** (22), pp. 1641-1643.

WORLD GASTROENTEROLOGY ASSOCIATION. 2007. *World Gastroenterology Association/International Digestive Cancer Alliance Practice Guidelines: Colorectal cancer screening* [online]. [Consultado em 15 Abril 2008]. Disponível na World Wide Web: <http://www.worldgastroenterology.org/colorectal-cancer-screening.html>.

YAO, M., ZHOU, W., SANGHA, S., *et al.* 2005. Effects of nonselective cyclooxygenase inhibition with low-dose ibuprofen on tumour growth angiogenesis, metastasis, and survival in a mouse model of colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*. **11** (4), pp. 1618-1628.

YASUDA, O., TAKEMURA, Y., KAWAMOTO, H., *et al.* 2008. Aspirin: recent developments. *Cellular and Molecular Life Sciences*. **65** (3), pp. 354-358.

YASUI, Y., KIM, M., e TANAKA, T., *et al.* 2008. PPAR ligands for cancer chemoprevention [online]. [Consultado em 16 Maio 2008]. Disponível na World Wide Web:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=18483618>