O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA PREVENÇÃO DO CANCRO COLORRETAL – QUAL A EVIDÊNCIA?

ACETYLSALICYLIC ACID IN THE PREVENTION OF COLORRETAL CANCER WHAT IS THE EVIDENCE?

Autores:
Tânia Rebelo[1], Joana Fiúza[1], Álvaro Mendes[2]

RESUMO

Introdução: O cancro colorretal (CCR) é uma das principais causas de mortalidade no mundo ocidental. Em Portugal, a taxa de incidência dos tumores malignos do cólon e reto apresenta uma tendência crescente.
O ácido acetilsalicílico (AAS) tem sido amplamente investigado no contexto da prevenção de doenças cardiovasculares e, atualmente, na quimioprofilaxia do CCR. Este estudo tem como objetivo rever a evidência atual sobre o efeito do AAS na prevenção secundária do CCR.
Métodos: Pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), revisões sistemáticas (RS) e meta-análises (MA), em bases de dados de Medicina Baseada em Evidência, publicados entre 01/01/2012 e 25/09/2018, utilizando os termos MeSH *"aspirin"*, "*colon cancer"* e *"prevention*". Para atribuição do nível de evidência (NE) e força de recomendação (FR) foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy*, da *American Academy of Family Physicians*.
Resultados: Da pesquisa efetuada resultaram 245 artigos dos quais foram selecionados: duas MA, três ECAC, uma RS e uma NOC. Uma das MA e a RS revelaram uma redução da mortalidade do CCR nos utilizadores de AAS e a restante MA averiguou benefício no aumento da sobrevida com o uso pós-diagnóstico do fármaco. De uma forma global, os ECAC demonstram o benefício do AAS na prevenção do CCR com diminuição da sua recorrência. Apenas um ECAC não demonstrou evidência estatisticamente significativa. A NOC recomenda o uso de AAS na prevenção do CCR na faixa etária dos 50 aos 70 anos com benefício na redução da mortalidade.
Conclusão: A evidência disponível indica que o AAS tem benefício quando usado como medicação preventiva para o CCR, com uma FR B. Existe ainda necessidade de mais estudos de elevada qualidade, de metodologia homogénea e amostras relevantes que suportem esta evidência.

Palavras-chave: aspirina; cancro colorretal; prevenção
Keywords: aspirin; colorectal cancer; prevention

INTRODUÇÃO

O cancro colorretal (CCR) é uma das principais causas de mortalidade no mundo ocidental. Em Portugal, a taxa de incidência dos tumores malignos do cólon e reto apresenta uma tendência crescente.[1]

O ácido acetilsalicílico (AAS) tem sido amplamente investigado no contexto da prevenção de doenças cardiovasculares e, mais recentemente, no âmbito do CCR. Atualmente há evidências de que o AAS pode prevenir várias neoplasias com estudos caso-controlo e coorte sugerindo uma associação entre a toma diária de AAS e a redução do risco de neoplasia, particularmente do trato gastrointestinal.[2]

Apesar da crescente evidência da sua ação preventiva, as doses efetivas, a duração do tratamento, as populações-alvo e os efeitos sobre a sobrevida e os efeitos colaterais do AAS não estão ainda totalmente definidos. Os processos (mecanismo de ação) pelos quais exerce os seus efeitos anticancerígenos ainda não são também totalmente conhecidos. No entanto, estudos apontam como mais prováveis as hipóteses da via cicloxigenase (COX)-2 (em que o AAS, através da inibição da COX-2 leva à diminuição da produção de prostaglandinas e consequentemente à estimulação da apoptose celular e/ou inibição da proliferação celular), vias independentes da COX-2 [inibição da hipermetilação do ácido desoxirribonucleico (ADN) associada à idade pelo uso regular de AAS; modulação do fator nuclear κB com indução da espermidina/espermina N1-acetiltransferase, caspase-8 e -9; ativação da cinase proteica ativada por monofosfato de adenosina 50, Erk e β-catenina], ou ainda o envolvimento da mutação PIK3CA (definida em estudos recentes como preditora de benefício no uso de AAS em indivíduos com CCR).[3-6]

A utilização do AAS como agente quimiopreventivo parece ser vantajosa pelo seu largo uso, com conhecimento profundo dos efeitos adversos e boa relação custo-eficácia, já demonstrada também na prevenção de outras patologias como doenças cardiovasculares.[3]

1. Médica Interna de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar na USF 3 Rios, ACES Tâmega II – Vale do Sousa Sul
2. Assistente Graduado de Medicina Geral e Familiar na USF 3 Rios, ACES Tâmega II – Vale do Sousa Sul

No sistema de saúde, os cuidados de saúde primários assumem um papel fundamental na prestação de cuidados preventivos aos utentes e, desta forma, o médico de família representa o ponto de acesso a esses cuidados, sendo responsável pelo rastreio, diagnóstico precoce e abordagem inicial do CCR. Tendo em conta o contexto explanado, os autores têm como objetivo rever a evidência mais recente sobre a eficácia do AAS na prevenção secundária do CCR.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), revisões sistemáticas (RS) e meta-análises (MA), publicados entre 01/01/2012 e 25/09/2018, nas línguas portuguesa e inglesa, indexados nas bases de dados da *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) *Guidelines Finder, The Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE), *Evidence Based Medicine Online, United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) e *MEDLINE*, utilizando os termos MeSH *"aspirin", "colon cancer"* e *"prevention"*.

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos basearam-se em: população-alvo constituída por indivíduos com idade superior a 18 anos com antecedentes ou história atual de CCR; intervenção terapêutica com AAS [sem restrições de dosagem; em uso isolado ou em associação com outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)] em comparação com placebo ou nenhum tratamento e *outcomes* relacionados com a prevenção secundária de CCR. Foram utilizados como critérios de exclusão: artigos duplicados, artigos de opinião, artigos de revisão clássica de tema, sumários de sítios na internet e artigos discordantes do objetivo da revisão. Foram também excluídos ensaios clínicos incluídos em RS ou MA selecionadas.

A estratificação do nível de evidência (NE) dos estudos e a força de recomendação (FR) foi efetuada utilizando a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physicians.* O processo de seleção dos artigos para revisão foi realizado em duplicado pelos autores que discutiram em conjunto a inclusão/exclusão do artigo, sempre que surgiram dúvidas, com uma taxa de concordância final de 100%. A leitura integral dos artigos incluídos e a avaliação da qualidade e NE destes foi discutida por todos os autores.

RESULTADOS

Da pesquisa bibliográfica efetuada resultou um total de 245 artigos dos quais nove cumpriam critérios de inclusão. No entanto, dois foram excluídos por se tratarem de uma *guideline* com baixa FR e um *"case series"*.

Assim, foram selecionados sete artigos: duas MA, três ECAC, uma RS e uma NOC. A figura 1 representa o organigrama de seleção dos estudos. Os quadros I, II, III e IV resumem as características dos estudos selecionados para revisão.

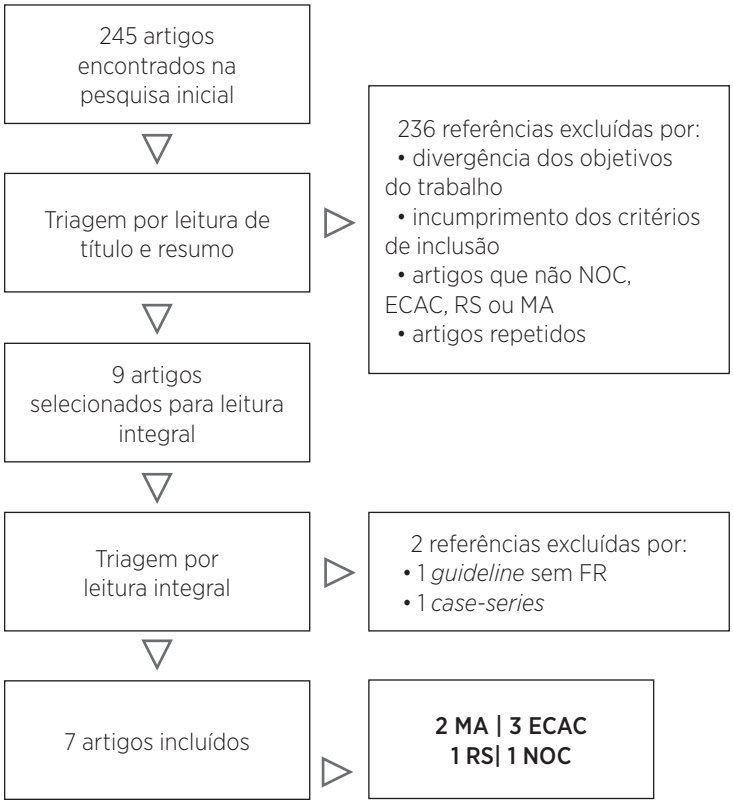

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.

Legenda: ECAC - ensaios clínicos aleatorizados e controlados; FR - força de recomendação; MA - meta-análise; NOC - norma de orientação clínica; RS - revisão sistemática.

Com a MA, *Rothwell* e colaboradores pretenderam estudar os efeitos do AAS sobre a mortalidade a longo prazo por cancro, incidência da doença no sexo masculino e sexo feminino, bem como estimar o balanço risco/benefício do uso prolongado do AAS.[10] A MA incluiu um total de 51 estudos (77 549 pacientes; 40269 aleatoriamente designados para AAS e 37 280 para controlo). Nos ensaios elegidos, alguns participantes estavam sob baixa dose (40 mg a 200 mg por dia) e outros sob alta dose (300-1500 mg por dia) de AAS para prevenção primária e secundária de doença vascular. A MA revelou que a toma do AAS reduziu a mortalidade por cancro [562 *vs* 664 mortes; *odds ratio* (OR) = 0,85; IC 95%, 0,76-0,96; *p* = 0,008; 34 ensaios, 69224 participantes], particularmente a partir dos cinco anos (92 *vs* 145; OR = 0,63; IC 95%, 0,49-0,82; *p* = 0,0005). De forma particular, a análise dos dados permite ainda constatar que ocorreu uma redução das mortes por cancro CCR (38 *vs* 65 mortes; OR = 0,58; IC 95%, 0,38-0,89; *p* = 0,008). O efeito relacionado com a dose do AAS revelou uma redução não significativa na mortalidade por cancro

na dose mais alta (32/1576 *vs* 44/1555; OR = 0,71; IC 95%, 0,44-1,15; *p* = 0,15). Em todos os ensaios randomizados com uso de AAS diário em baixa dose se comprovou a redução do risco de eventos vasculares importantes e de CCR mas este benefício foi inicialmente contrabalançado por um risco aumentado de hemorragia grave. No entanto estes efeitos foram-se atenuando com o aumento do tempo de *follow-up*.

Quadro I. Meta-análises.

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Rothwell e colaboradores, 2012	51 ensaios clínicos randomizados (n = 77.549) foram incluídos 5 A idade média dos participantes variou de 57,5-64,5 anos	**Baixas doses** (40-200 mg por dia) de AAS Altas doses (300-1500 mg por dia) de AAS Nota: Seguimento: 0,5-8,2 anos para ensaios de baixa dose de AAS e 1-5 anos para ensaios com altas doses	- O uso do AAS reduziu significativamente as mortes por cancro (OR = 0,85, IC 95%, 0,76-0,96; 34 ensaios) particularmente a partir dos 5 anos	1
Peiwei e colaboradores, 2014	Estudos realizados nos EUA e países europeus. **14 Estudos** - (7) AAS no pré-diagnóstico do cancro colorretal (n = 30360) - (7) Estudos: AAS no **pós-diagnóstico do cancro colorretal** (n = 34933) • (1) Caso-controlo • (3) Coorte retrospetivo • (2) Coorte prospectivos • (1) Ensaio clínico aleatorizado e controlado	AAS (75-300 mg/dia) Nota: Artigo não especifica as doses de AAS utilizadas nos diferentes estudos	AAS no pós-diagnóstico: - **Benefício global na sobrevida** (HR = 0,84; IC 95%: 0,75-0,94) - Benefício limitado aos pacientes com expressão positiva de COX-2 (HR = 0,65, IC 95% 0,50-0,85) e com mutação tumoral PIK3CA (HR = 0,58, IC 95% 0,37-0,90)	1

Legenda: AAS - ácido acetilsalisílico; IC - intervalo de confiança; HR - *hazard ratio;* OR - *odds ratio*; Cox - via cicloxigenase; NE - nível de evidência.

Na MA de *Peiwei* e colaboradores, os autores tinham por objetivo avaliar o benefício do uso de AAS na sobrevida, antes ou após o diagnóstico, de pacientes com CCR. A MA englobou sete estudos sobre o uso de AAS pré-diagnóstico e sete estudos sobre o uso de AAS pós-diagnóstico de CCR. Apesar de não ser especificada em cada um dos estudos de forma particular, as doses de fármaco utilizadas foram entre 75 a 350 mg/dia.[4] Verificou-se um benefício na sobrevida global associado ao uso pós-diagnóstico de AAS [*hazard ratio* (HR) = 0,84; IC 95% 0,75-0,94], tanto para o cancro do cólon (HR = 0,78, IC 95% 0,64-0,96) como para o cancro rectal (HR = 0,90, IC 95% 0,83-0,98). É de referir, no entanto, que o benefício do uso pós-diagnóstico de AAS na sobrevida pareceu estar limitado aos pacientes com expressão positiva de COX-2 e portadores da mutação tumoral PIK3CA. O uso pós-diagnóstico do AAS não foi associado a alterações na mortalidade específica por CCR (HR = 0,77, IC 95% 0,52-1,14).

Ishikawa H e colaboradores pretenderam avaliar a influência de baixas doses de AAS diário na recorrência do tumor colorretal em pacientes com história de tumores colorretais únicos/múltiplos, de forma que realizaram um ensaio clínico multicêntrico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.[3] O ensaio englobou 311 indivíduos com adenomas colorretais únicos/múltiplos e adenocarcinomas (com invasão confinada à mucosa) extraídos por endoscopia (152 pacientes no grupo AAS e 159 pacientes no grupo placebo). Os indivíduos foram tratados com AAS na dose diária de 100 mg ou placebo durante dois anos. Após dois anos, os indivíduos do grupo do AAS apresentaram menor recorrência de tumores colorretais (OR = 0,69; IC 95%, 0,44-1,08), embora o valor não tenha sido estatisticamente significativo. A análise de subgrupos revelou que os indivíduos não fumadores (definidos como aqueles que fumaram no passado ou que nunca fumaram) tiveram uma redução acentuada no número de tumores recorrentes no grupo tratado com o AAS, com significância estatística. Por outro lado, neste estudo o uso do AAS em fumadores resultou em risco aumentado de CCR com um OR de 3,44. Neste ensaio não foram observados efeitos adversos graves associados ao tratamento com AAS.

No ECAC conduzido por *Domingo E* e colaboradores estes procuraram determinar a utilidade preditiva da mutação PIK3CA no benefício da inibição da COX-2 e do AAS.[6] Para isso realizaram análises moleculares de tumores de 896 participantes do estudo *Vioxx in Colorectal Cancer Therapy: Definition of Optimal Regimen* e compararam a sobrevida livre de recidiva e sobrevida global entre o uso e não uso de baixa dose (≤ 100 mg/dia) de AAS, de acordo com a presença ou ausência da mutação do tumor PIK3CA.

Quadro II. Ensaios clínicos aleatorizados e controlados.

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Ishikawa e colaboradores, 2013	♀ e ♂ de 40–70 anos de idade asiáticos com adenomas colorretais únicos/múltiplos e/ou adenocarcinomas com invasão confinadas à mucosa Após aleatorização (n = 389): - Indivíduos do grupo do AAS e placebo: n (191; 198); No final do ensaio clínico (n = 311): - Indivíduos do grupo do AAS e placebo n (152; 159);	AAS 100 mg/dia *vs* placebo (2 anos) Nota: A colonoscopia foi realizada pelo menos três vezes, duas vezes antes do início do ensaio clínico e uma vez no final. ---> *follow-up* endoscópico de 2 em 2 anos	Grupo AAS: **- Menor recorrência de tumores color-retais** (OR = 0,69; IC 95%, 0,44-1,08), valor não estatisticamente significativo.	1
Domingo E colaboradores, 2013	Participantes do ensaio "VICTOR" n = 125 (AAS) [69 indivíduos usuários regulares de baixas doses de AAS (≤ 100 mg/dia) no início do estudo e 56 indivíduos que iniciaram toma de AAS] → análise molecular: indivíduos com e sem a mutação PIK3CA	**AAS em baixa dose** (≤ 100 mg/dia) Nota: Artigo não especifica doses de AAS utilizadas pelos participantes	Grupo **AAS** (pós-diagnóstico): - **Reduzida** taxa de **recorrência de CCR** nos indivíduos com a mutação PIK3CA (HR = 0,11; IC 95%, 0,001-0,832; *p* = 0,027)	1
Roy e colaboradores, 2017	Indivíduos com idade ≤ 70 anos submetidos a colonoscopia de vigilância por adenoma ou CCR excisados há 6 anos - Indivíduos com antecedentes de neoplasia do colon que manifestaram SPEC/FRAC alterados em mucosa do cólon histologicamente normal n = 79 (n = 72 completaram a 1ª etapa do estudo)	**AAS** *vs* placebo **(325 mg/dia)** Nota: Os participantes foram randomizados 1:1 para AAS ou Placebo - 1ª etapa de avaliação aos 3 meses	Grupo AAS (aos 3 meses): - **Alterações** na SPEC (48,9%, *p* = 0,055) e FRAC (55,4%, *p* = 0,200) no sentido de um estado **não neoplásico**	1

Quadro III. Revisão sistemática.

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Elwood e colaboradores, 2018	(n = 120000) - Indivíduos com diagnóstico de cancro. - Indivíduos com toma regular de aspirina após diagnóstico de cancro; **71 estudos** observacionais (ECAC, estudos de caso-controle ou de coorte) *Outcome:* **- Mortalidade de específica de CCR** (29 estudos) **- Metastização no CCR** (4 estudos)	**AAS** - Toma regular após diagnóstico de cancro Nota: Artigo não especifica as doses de AAS utilizadas nos diferentes estudos	AAS no pós-diagnóstico de CCR: **- Redução da mortalidade de CCR** (HR = 0,72; IC 95% 0,64-0,80). **- Redução da disseminação metastática** (OR = 0,91; IC 95% 0,65-1,26) - Redução nas metástases retais (HR = 0,31; IC 95% 0,18-0,54).	1

Quadro IV. Normas de orientação clínica.

Referência	País	Recomendações	Força recomendação
Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer, 2017	Austrália	**Dose baixa** (100-300 mg/dia) durante **pelo menos 2,5 anos**, começando entre os 50-70 anos - Benefício na redução da mortalidade de cancro colorretal	B

O uso regular de AAS após o diagnóstico de CCR foi associado a uma taxa reduzida de recorrência de CCR em pacientes com a mutação tumoral PIK3CA (HR = 0,11; IC 95%, 0,001-0,832; *p* = 0,027), mas não em pacientes sem a referida mutação (HR = 0,92; IC 95%, 0,60-1,42; *p* = 0,71).

Roy e colaboradores pretenderam averiguar se a reversão de dois marcadores espectrais (SPEC e FRAC) poderiam servir como marcadores da eficácia quimiopreventiva.[7] Para tal conduziram um ensaio clínico multicêntrico, prospetivo, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo em indivíduos com história de neoplasia do cólon que manifestaram SPEC/FRAC alterado na mucosa do cólon histologicamente normal. Indivíduos com idade inferior ou igual a 70 anos submetidos a colonoscopia de vigilância num período de seis anos, (n = 79) foram randomizados para 325 mg de AAS ou placebo. Após três meses, (n = 72) o grupo do AAS manifestou alterações na SPEC (48,9%, *p* = 0,055) e FRAC (55,4%, *p* = 0,200) no sentido do estado não neoplásico. Os efeitos adversos que surgiram foram desconforto abdominal (em igual número de casos em ambos os grupos) e redução da hemoglobina ou hemorragia (com maior número de casos no grupo placebo).

Todos os ECAC desta revisão cumprem critérios de boa qualidade, pelo que lhes foi atribuído NE 1.

Elwood e colaboradores, na RS que elaboraram tiveram como objetivo averiguar a evidência crescente de que o AAS em baixas doses, usado como tratamento adjuvante do cancro, se associa ao aumento da sobrevida e à redução da disseminação metastática. Para tal analisaram estudos publicados sobre o uso do fármaco em baixas doses em pacientes com diagnóstico de cancro.[8] A RS analisou dados de 71 estudos observacionais realizados em pacientes com uso regular de AAS após diagnóstico de cancro. Dos 27 estudos incluídos na RS direcionados à mortalidade do CCR, 24 forneceram dados que permitiram averiguar benefício no uso pós-diagnóstico de AAS com diminuição global na mortalidade de CCR (HR = 0,72; IC 95% 0,64-0,80) com significância estatística. Três estudos evidenciaram redução na ocorrência de disseminação metastática no CCR (OR = 0,91; IC 95% 0,65-1,26) e outro estudo relatou ainda uma redução nas metástases retais (HR = 0,31; IC 95% 0,18-0,54).

O Cancer Council Australia efetuou uma revisão sistemática para avaliar a eficácia do AAS na prevenção do CCR. Evidências de todos os ensaios nestas *guidelines* mostraram uma redução significativa na mortalidade de CCR com especial significância no cancro do cólon proximal (HR = 0,34; *p* = 0,001) em comparação com o distal.[9] Alguns estudos mostraram que uma dose baixa de AAS (100-300 mg por dia) é tão eficaz na redução da mortalidade colorretal quanto uma dose maior.[10-12] *Rothwell PM* e colaboradores, mostraram que a toma diária durante pelo menos dois anos e meio é tão efetiva como prolongar o tratamento por cinco anos, contudo, o benefício estende-se para idades mais avançadas com o aumento da duração do tratamento.[10] O benefício para a prevenção do cancro é evidente apenas 10 anos após o início, portanto, uma expectativa de vida de pelo menos 10 anos deve ser tida em consideração no aconselhamento para o uso de AAS. As NOC australianas reforçam a ideia de que o indivíduo deve ter em conta os riscos potenciais da toma de AAS e que o fármaco deve ser evitado em utentes com dispepsia atual, história de úlcera péptica, alergia ao AAS, diátese hemorrágica, risco aumentado de hemorragia gastrointestinal ou insuficiência renal. A probabilidade de benefício para a saúde foi cinco vezes maior do que os danos em saúde. A probabilidade de prevenir a morte é de cinco a 10 vezes maior do que a probabilidade de causar a morte.

CONCLUSÃO

De acordo com a evidência atual disponível, pode concluir-se que o AAS tem benefício quando usado como medida de prevenção secundária no CCR (FR B).

Uma das MA e a RS revelaram uma redução da mortalidade do CCR nos utilizadores de AAS, com significância estatística. Um dos três ECAC, que procurou perceber a relação do mecanismo do AAS nos casos em que estava presente a mutação genética PIK3CA, concluiu que existiu uma menor taxa de recorrência nos utentes com a mutação, sendo este resultado estatisticamente significativo. Este achado assemelha-se à conclusão obtida na análise da MA de *Peiwei* e colaboradores que averiguou benefício no uso de AAS pós-diagnóstico na sobrevida de indivíduos com CCR, mas apenas naqueles com expressão positiva de COX-2 e mutação PIK3CA. Os restantes dois ECAC incluídos encontraram menor recorrência de CCR, contudo, num deles os resultados não foram estatisticamente significativos. De um modo geral, a NOC recomenda o uso do AAS como prevenção do CCR uma vez que defende que ocorre diminuição da mortalidade com essa medida preventiva.

Alguns estudos, nomeadamente com prevenção cardiovascular combinada como o de *Kruijsdijk RC* e colaboradores, mostraram que o AAS em doses baixas em dias alternados era ineficaz na prevenção primária do cancro na maioria das mulheres.[13] Contudo, a MA de *Rothwell* e colaboradores, incluída nesta revisão, mostrou que a redução da incidência de cancro (a partir de três anos) foi independente do sexo e com resultados estatisticamente significativos nas mulheres.

Os estudos incluídos nesta revisão variaram as doses do AAS entre 40-1500 mg/dia. Nos ECAC e MA foram utilizadas várias doses do fármaco entre 40-325

mg/dia. As *guidelines* do *Cancer Council Australia* preconizam o uso de 100-300 mg/dia do AAS.

Relativamente à idade de início da terapêutica, a NOC australiana descreve evidência no início do uso de AAS entre os 50 e os 70 anos de idade, afirmando que o benefício na prevenção do CCR é evidente apenas 10 anos após o início da toma, pelo que recomendam o uso em indivíduos com esperança média de vida de pelo menos 10 anos. A *Cancer Council Australia* recomenda toma diária durante pelo menos dois anos e meio, contudo, refere que o benefício pode estender-se a idades mais avançadas com maior duração de uso.

Uma das principais preocupações relacionadas com a quimioprofilaxia do AAS é a possibilidade de um aumento das complicações hemorrágicas, geralmente dose-dependentes. A MA de *Rothwell* e colaboradores mostrou que a letalidade das principais hemorragias extracranianas foi menor no grupo do AAS. Paralelamente, no ECAC *de Roy* e colaboradores, a maioria dos sintomas relacionados com os efeitos adversos ocorreram em indivíduos do grupo placebo. Nos restantes dois ECAC (*Ishikawa H* e colaboradores; e *Domingo E* e colaboradores) não foram mencionados efeitos adversos. No que respeita à NOC, a *Cancer Council Australia* contempla vários estudos em que o uso do AAS se mostrou associado ao aumento da incidência de efeitos adversos, especialmente quando fatores de risco estão presentes. No entanto, considera que a probabilidade de benefício para a saúde foi cinco vezes maior do que os danos em saúde.

Os autores consideram que este trabalho apresenta algumas limitações. A dose ideal para a prevenção do CCR (≤ 100 mg/dia ou 1500 mg/dia) não foi identificada, sendo necessária a análise de dados adicionais antes de serem feitas recomendações mais específicas. Ainda há escassez de ECAC sobre o uso do AAS na prevenção primária, em populações de médio risco de CCR, e secundária. Não há informação clínica sobre o uso do AAS nos idosos nem sobre qual a faixa etária ideal para o uso de AAS em populações de médio risco de CCR. Torna-se necessário uma melhor análise do risco relacionado com a dose e o benefício do uso do AAS estratificado por idade, uma vez que o balanço dos benefícios e danos aos 70 anos é desconhecido. Seria também interessante perceber se existirá benefício em iniciar a toma do AAS aos 40 anos de idade para evitar o aumento de incidência do CCR após os 50 anos de idade, já que a evidência atual sugere um tempo de latência de 10 anos antes para a prevenção do CCR.

É ainda relevante referir que estudos de publicação recente têm vindo a pôr em causa a relação risco/benefício do uso de AAS como medicação preventiva do CCR, daí que exista a necessidade vigente da realização de mais estudos de elevada qualidade, com metodologia homogénea e amostras relevantes que suportem esta evidência. Ao longo da pesquisa bibliográfica os autores depararam-se com vários ensaios clínicos que se encontram em curso, nomeadamente no que respeita à prevenção primária, pelo que estudos futuros podem ajudar a clarificar as questões não resolvidas em relação ao uso do AAS para a prevenção do CCR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1 - Direção Geral da Saúde. Rastreio Oportunístico do Cancro do Cólon e Reto: Circular Normativa 003/2014 atualizada a 06/11/2014. Lisboa: Departamento da Qualidade na Saúde; 2014

2- Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefi ts in 51 randomised controlled trials. Lancet. 2012; 379: 1602-11

3 - Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, Tokudome S, Saida Y, Abe T, et al. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. Gut. 2014; 0:1-5

4 - Peiwei L, Wu H, Zhang H, Shi Y, Jinming Xu, Ye Y, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. Gut. 2014; 0:1-7

5 - Noreen F, Röösli M, Gaj P, Pietrzak J, Weis S, Urfer P, et al. Modulation of Age- and Cancer-Associated DNA Methylation Change in the Healthy Colon by Aspirin and Lifestyle. Oxford University Press, J Natl Cancer Inst. 2014; 1-9

6 - Domingo E, Church D, Sieber O, Ramamoorthy R, Yanagisawa Y, Johnstone E, et al. Evaluation of PIK3CA Mutation As a Predictor of Benefit From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2013; 31(34): 4297-305

7 - Roy HK, Turzhitsky V, Wali R, Radosevich AJ, Jovanovic B, Della'Zanna G, et al. Spectral biomarkers for chemoprevention of colonic neoplasia: a placebo-controlled double-blinded trial with aspirin. Gut. 2017; 66(2): 285-92

8 - Elwood PC, Pickering JE, Morgan G, Galante J, Weightman AL, Morris D, et al. Systematic review update of observational studies further supports aspirin role in cancer treatment: Time to share evidence and decision-making with patients? Plos one. 2018

9 - Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Sydney: Cancer Council Australia. [consultado em novembro de 2017] Disponível em: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer

10 - Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet. 2010;376(9754):1741-50

11 - United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) Study Group. UK-TIA aspirin trial: interim results. Br Med J. 1988;296(6618):316-20.

12 - Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54(12):1044-54

13 - Kruijsdijk RC, Visseren FL, Ridker PM, Dorresteijn JA, Buring JE, van der Graaf Y, et al. Individualised prediction of alternate-day aspirin treatment effects on the combined risk of cancer, cardiovascular disease and gastrointestinal bleeding in healthy women. Heart 2015 Mar;101(5):369-76

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:
Tânia Isabel Barbosa Rebelo
taniaisarebelo@gmail.com

RECEBIDO: 21 de outubro de 2018 | ACEITE: 9 de fevereiro de 2019