



A ASPIRINA E A PREVENÇÃO DOS ADENOMAS COLORECTAIS

Comentário ao POEM: "ASA prevents colorectal adenomas". Disponível em: <http://www.essentialevidenceplus.com/infopointer/archives/InfoPOEMs-April-2009.pdf> [acedido em 30/7/2009].

Referência: Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(4):256-266.

Questão clínica

Será que a aspirina previne os adenomas colorectais?

Resumo

Os autores desta meta-análise avaliaram o efeito da aspirina na prevenção dos adenomas colorectais em doentes com antecedentes de adenomas ou de cancro colorectal. Pesquisaram artigos publicados nas bases de dados *MEDLINE* e *WEB OF SCIENCE*, com as palavras-chave *aspirine, acetylsalicylic acid, salicylates, adenoma* e *randomized clinical trial*. Foram incluídos todos os ensaios aleatorizados e controlados com placebo que utilizassem aspirina (ácido acetilsalicílico), em qualquer dose, como quimioprofilaxia para os adenomas esporádicos do intestino grosso. Os critérios de inclusão considerados foram: estudos duplamente cegos e controlados com placebo, exclusão de indivíduos com antecedentes de polipose adenomatosa familiar, duração mínima de tratamento de um ano, colonoscopia total inicial a cada participante para quantificação e remoção dos pólipos encontrados durante o exame. O aparecimento de novos pólipos, após aleatorização, seria avaliado por colonoscopia de seguimento. Os participantes assi-



naram um consentimento informado e os ensaios foram submetidos a uma revisão institucional. O objectivo primário da meta-análise foi avaliar a ocorrência de qualquer adenoma colorectal após aleatorização. Os objectivos secundários estudados foram a ocorrência de lesões avançadas, definidas como adenomas tubulo vilosos, adenomas vilosos, adenomas de grandes dimensões (\geq a 1 cm), adenomas com displasia de alto grau, carcinoma invasivo e efeitos secundários resultantes da intervenção.

A meta-análise incluiu quatro ensaios clínicos, com um total de 2.967 participantes dos quais 1.289 foram aleatorizados para receber placebo e 1.678 para receber aspirina (450 indivíduos receberam uma dose inferior do fármaco - 81 ou 160 mg/ dia - e 1.228 indivíduos uma dose de 300 ou 325 mg/ dia). Dois ensaios avaliaram as doses de 300 ou 325 mg de aspirina *versus* placebo; os restantes a dose inferior. Os pacientes de três dos ensaios tinham diagnóstico recente de adenomas e somente um incluía pacientes submetidos a tratamento curativo por cancro colorectal. O período de intervenção foi de três ou quatro anos em todos os estudos.

A idade média dos participantes era de 58 anos e cerca de 60% eram do sexo masculino. A adesão à terapêutica foi superior a 80% e cerca de 93% dos pacientes de cada grupo efectuaram seguimento por colonoscopia; 269 participantes não efectuaram seguimento ou faleceram tendo sido excluídos. A média temporal de vigilância foi de 33 meses. Considerando os 2.698 participantes submetidos a *follow-up*

foram encontrados adenomas em 424 (37%) dos 1.156 medicados com placebo e em 507 (33%) dos 1.542 participantes medicados com qualquer dose de aspirina. Este facto representa uma redução estatisticamente significativa de 17% para a ocorrência de adenomas no grupo medicado com aspirina *versus* placebo (risco relativo ponderado [RR] ponderado = 0,83; 95% intervalo de confiança [IC] = 0,72 a 0,96) e uma diminuição do risco absoluto de 6,7% (95% IC = 3,2% a 10,2%). Lesões avançadas foram encontradas em 12% dos participantes no grupo do placebo e em 9% dos indivíduos medicados com aspirina o que corresponde a uma redução estatisticamente significativa do risco relativo de 28% no grupo deste fármaco em qualquer dose (RR ponderado = 0,72; 95% IC = 0,57 a 0,90). Não foram encontrados efeitos estatisticamente significativos resultantes da intervenção relativamente às características individuais dos participantes (sexo, idade, índice de massa corporal, etnia, hábitos tabágicos, história familiar de cancro colorectal e número prévio de adenomas). No entanto, o efeito estimado da aspirina em qualquer dose na ocorrência de lesões avançadas foi amplamente superior nos doentes com história familiar de cancro colorectal (RR ponderado = 0,53; 95% IC = 0,33 a 0,83 *versus* RR ponderado = 0,92; 95% IC = 0,67 a 1,28; $P = 0,05$).

Em todos os ensaios havia um grupo submetido a uma dose superior de aspirina (\geq 300 mg/ dia). A dose mais elevada do fármaco *versus* placebo resultou numa diminuição, não estatisticamente significativa, de 15% no risco relativo de apareci-

mento de qualquer adenoma. O risco absoluto correspondente foi estatisticamente relevante (5,7%) assim como a redução de 29% no risco relativo de ocorrência de lesões avançadas. Nos dois estudos que compararam doses inferiores de aspirina (\leq 160mg/dia) com placebo obteve-se uma redução estatisticamente significativa de 17% no risco relativo de ocorrência de qualquer adenoma (redução risco absoluto = 8,4%). No entanto, a diminuição de 17% no risco relativo de lesões avançadas não teve relevância estatística. A comparação directa entre a intervenção com uma dose superior e uma inferior do fármaco demonstrou uma redução do risco, com significado estatístico, para a ocorrência de todos os adenomas com uma dose menor de aspirina. Na comparação similar para as lesões avançadas não se obtiveram resultados consistentes.

A maior redução do risco de aparecimento de adenoma, para qualquer dose de aspirina em relação ao placebo, ocorreu durante o primeiro ano de seguimento (RR ponderado = 0,62; 95% IC = 0,48 a 0,81) e não se verificou alteração do risco após 38 meses de *follow-up* (RR ponderado = 0,99; 95% IC = 0,78 a 1,26). Para as lesões avançadas o efeito mais significativo também se verificou neste período (RR ponderado = 0,47; 95% IC = 0,24 a 0,90). Salienta-se, no entanto, que só um dos estudos incluía no protocolo a avaliação aos 12 meses apesar de terem sido realizadas colonoscopias, ao ano de intervenção, nos outros estudos.

A incidência de cancro colorectal foi similar e não estatisticamente significativa nos grupos aleatoriza-



dos com qualquer dose de aspirina e placebo assim como a ocorrência de efeitos secundários graves (mortalidade, enfarte agudo do miocárdio, hemorragia grave e cancro invasivo).

Conclusão

O cancro colorectal é uma das neoplasias mais frequentes nos países desenvolvidos e os adenomas colorectais são as lesões precursoras da sua grande maioria. Nesta meta-análise é avaliado o efeito protector da aspirina na recorrência de adenomas através da possível inibição da carcinogénese no intestino grosso. As suas limitações prendem-se com os factos seguintes: os resultados referentes à dose a utilizar não se revelaram coerentes, uma vez que a dose inferior de aspirina só foi avaliada em dois dos ensaios; um dos estudos foi excluído da análise de efeitos secundários e os indivíduos

medicados com aspirina não foram incluídos pelo que os participantes eram, maioritariamente, de baixo risco cardiovascular – dados que não permitiram interpretar com equidade os efeitos secundários inerentes ao foro cardiovascular e hemorragias; para qualquer dose de aspirina os resultados foram mais notórios para as lesões avançadas; a vigilância endoscópica implícita nas populações em estudo culminou, como seria de esperar, na baixa incidência de cancro colorectal não podendo ser atribuído efeito estatisticamente significativo ao efeito da aspirina na ocorrência desta neoplasia.

Apesar das limitações referidas esta meta-análise permite sustentar, com evidência, que a aspirina previne a recorrência de adenomas colorectais em indivíduos com história prévia de adenomas ou cancro colorectal (**LOE=1 a**). Mantém-se as incertezas relacionadas com a dura-

ção do tratamento para obter benefícios, facto que pode implicar uma exposição prolongada à aspirina e aos potenciais efeitos secundários deste fármaco. A avaliação da intervenção na prevenção do cancro colorectal implicaria a condução de estudos mais prolongados para obter resultados credíveis. Todas as atitudes clínicas devem ser ponderadas e dirigidas à pessoa que temos perante nós e as vantagens e desvantagens de cada terapêutica submetidas a uma avaliação racional. Apesar de poder considerar-se a utilização de aspirina nos indivíduos de alto risco para prevenção do cancro colorectal não existe, actualmente, evidência clínica que sustente a recomendação deste fármaco na prevenção primária desta neoplasia.

Rita Viegas

USF da Cova da Piedade

ACES Almada