



Influência do ácido acetilsalicílico na pesquisa de sangue oculto nas fezes: revisão baseada na evidência

Luís de Pinho-Costa,* Hélder Sousa**

RESUMO

Introdução: A pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) para rastreio do cancro colorretal (CCR) realiza-se num grupo etário que frequentemente toma ácido acetilsalicílico (AAS). A eficácia do rastreio CCR sob tratamento com AAS não está comprovada.

Objetivos: Rever a evidência sobre impacto do AAS profilático no desempenho da PSOF no rastreio do CCR.

Metodologia: Em fevereiro de 2013 pesquisaram-se *guidelines*, meta-análises, artigos de revisão e originais, na PubMed, sítios de Medicina Baseada na Evidência, Index de RMP e referências cruzadas dos artigos elegíveis. Utilizaram-se os termos MeSH “*aspirin*” e “*occult blood*” e correspondentes DeCS. As publicações consideraram-se elegíveis se comparavam o desempenho da PSOF de rastreio de CCR no grupo sob AAS *versus* sem AAS. Aplicou-se a *STARD checklist* e *GATE frame* para avaliação crítica dos estudos. Adotou-se a taxonomia de níveis de evidência (NE) do *Oxford CEBM*.

Resultados: Dos 698 artigos obtidos foram elegíveis três estudos originais: um referente à PSOF pelo método guaiaco (NE 4) e dois pelo imunoensaio (NE 2; NE 4). Os estudos referentes ao imunoensaio são qualitativamente concordantes quanto à inexistência de diferenças estatisticamente significativas em termos de valor preditivo positivo (VPP). Um dos estudos analisou outras variáveis de desempenho, tendo detetado aumento da sensibilidade sob AAS mas não do desempenho global. Para o método guaiaco, os resultados sugerem de forma inconclusiva haver redução do VPP sob AAS.

Conclusão: Não há evidência suficiente quanto ao impacto do AAS no desempenho global da PSOF pelo método guaiaco, podendo estar diminuído. Quanto ao imunoensaio, o impacto do AAS no desempenho global poderá ser nulo a benéfico.

Palavras chave: Aspirina®; Sangue Oculto; Desempenho Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

O rastreio do cancro colorretal (CCR) através da pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF), doravante designado simplesmente por rastreio, demonstrou reduzir a mortalidade por CCR, estando amplamente recomendado.¹⁻⁴ Essa recomendação está plasmada no Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007-2010, o qual recomenda o rastreio por PSOF em homens e mulheres dos 50 aos 74 anos.¹ Os diferentes métodos de PSOF encontram-se enunciados no Quadro I.

Não obstante a eficácia do rastreio tenha sido demonstrada em ensaios clínicos aleatorizados, a sua efetividade é questionada em algumas circunstâncias do quotidiano

clínico, nomeadamente em indivíduos medicados com ácido acetilsalicílico (AAS).¹⁻⁴ O rastreio é realizado num grupo etário que frequentemente toma AAS para prevenção cardiovascular primária ou secundária. Por um lado, o uso de AAS pode aumentar os falsos positivos (reduzindo a especificidade do teste) devido ao risco aumentado de hemorragia de outras fontes para além de neoplasia colorretal (lesões intestinais não neoplásicas ou lesões do trato gastrointestinal superior). Por outro lado, o uso do fármaco pode reduzir os falsos negativos (aumentando a sensibilidade do teste) por aumentar a probabilidade de sangramento das neoplasias colorretais. O atrás exposto tem importância na discussão da necessidade de descontinuação do uso de AAS previamente ao indivíduo ser submetido a PSOF. A descontinuação do AAS poderá representar uma barreira adicional ao rastreio por relutância em

*Médico Interno de Medicina Geral e Familiar, USF Fânzeres

**Especialista em Medicina Geral e Familiar, USF Fânzeres



Lista de siglas e acrónimos

$\mu\text{g/g}$ – microgramas por grama
AAS – ácido acetilsalicílico
AUC – area under the curve (inglês, significando “Área Sob a Curva”)
CCR – cancro colorretal
EPIQ – <i>Effective Practice, Informatics & Quality Improvement group</i>
et al – <i>et alia</i> (latim, significando “e outros”)
IC95% – Intervalo(s) de confiança a 95%
GATE – <i>Graphic Appraisal Tool for Epidemiological studies frame</i> (inglês)
LR- – <i>negative likelihood ratio</i> (inglês, significando razão de verosimilhança negativa)
LR+ – <i>positive likelihood ratio</i> (inglês, significando razão de verosimilhança positiva)
MeSH – <i>Medical Subject Headings</i>
mg/d – miligramas por dia
OR – <i>odds ratio</i> (inglês, significando razão de odds)
PSOF – pesquisa de sangue oculto nas fezes
PSOFg – pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método guaiaco
PSOFi – pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método imunológico
PSOFi-H – pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método imunológico por anticorpos dirigidos para a hemoglobina
PSOFi-HH – pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método imunológico por anticorpos dirigidos para o complexo hemo/haptoglobina
ROC – <i>Receiver Operating Characteristic</i>
STARD – <i>Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Initiative</i>
VPN – valor preditivo negativo
VPP – valor preditivo positivo

suspender o fármaco (quer pelo médico quer pelo próprio indivíduo), pelo receio de aumento do risco de eventos tromboembólicos no período de descontinuação; no entanto, se a não descontinuação implicar um aumento dos falsos positivos, tal facto conduzirá a avaliações colonoscópicas desnecessárias. Dadas as possíveis consequências das duas atitudes, é fundamental basear estas decisões em dados concretos relativos ao efetivo desempenho da PSOF sob AAS comparativamente à sua realização na ausência dessa exposição.

Objetivos. É nosso objetivo rever a evidência disponível sobre o impacto da toma de AAS para profilaxia cardiovascular no desempenho diagnóstico da PSOF de rastreio de CCR.

METODOLOGIA

Bases de dados. A pesquisa foi conduzida em fevereiro de 2013 em bases de dados sugeridas em artigos nacionais e internacionais sobre elaboração de revisões baseadas na evidência, nomeadamente: *National Guideline Clearinghouse, National electronic Library for Medicines, Canadian Medical Association Infobase Clinical Practice Guidelines, Cochrane Summaries, Centre for Reviews and Dissemination, Bandolier, Evidence-Based Medicine for Primary Care and Internal Medicine, American College of Physicians Journal Club, US National Library of Medicine do National Institutes of Health, Trip database, The York Research Database, MOspace Family Physicians Inquiries Network e Institute for Clinical Systems Improvement*.⁵⁻⁶ Na pesquisa foram utilizados os descritores *Medical Subject Headings (MeSH) Aspirin e Occult blood*. No Index de Revistas Médicas Portuguesas, a pesquisa foi feita com a combinação dos Descritores em Ciências da Saúde: “Aspirina” e “Sangue oculto”.

Pesquisa de outros recursos. Procedeu-se a análise de referências cruzadas dos artigos que satisfaziam os critérios de elegibilidade.

Seleção dos estudos. Aplicaram-se os critérios de elegibilidade definidos no Quadro II, tendo-se selecionado os estudos que satisfaziam esses critérios.

Avaliação de qualidade metodológica. Os estudos de desempenho diagnóstico foram analisados de acordo com a metodologia proposta pela *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) Initiative* e através da *Graphic Appraisal Tool for Epidemiological studies (GATE) frame*, com recurso respetivamente à *STARD checklist for the Reporting of Studies of Diagnostic Accuracy* e ao instrumento *Critically Appraised Topic*, desenvolvido em *Microsoft Excel 2010*[®] pelo grupo *Effective Practice, Informatics & Quality Improvement (EPIQ)*, da Universidade de Auckland (Austrália).⁷⁻⁸ A atribuição do nível de evidência foi feita de acordo com a classificação *The 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence* para estudos de desempenho diagnóstico.⁹

RESULTADOS

A pesquisa pelas palavras-chave resultou num total de


QUADRO I. Resumo dos métodos de PSOF.

Teste índice	Método de detecção
PSOF por método guaiaco (PSOFg)	Químico, baseado na atividade de pseudoperoxidase da porção heme da hemoglobina: na presença de sangue (heme) na amostra fecal, a atividade enzimática pseudoperoxidásica do heme cataliza a libertação de oxigénio a partir do peróxido de hidrogénio; os compostos fenólicos incolores presentes no guaiaco sofrem oxidação, adquirindo uma coloração azul. A mudança de cor define a positividade no teste.
PSOF por método imunológico de detecção de hemoglobina (PSOFi-H)	Imunoensaio, baseado em anticorpos monoclonais dirigidos à hemoglobina humana.
PSOF por método imunológico de detecção do complexo hemo/haptoglobina (PSOFi-HH)	Imunoensaio, baseado em anticorpos monoclonais dirigidos ao complexo hemo/haptoglobina (mais estável que a molécula de hemoglobina isolada).

QUADRO II. Critérios de elegibilidade

Critério de inclusão	Descrição
Tipos de estudo	Normas de orientação clínica, meta-análises, artigos de revisão e artigos originais
Participantes	Indivíduos assintomáticos submetidos a rastreio de CCR (população de rastreio)
Teste(s) índice	PSOF pelo método guaiaco ou método imunológico qualitativo, comparando o desempenho diagnóstico da PSOF no rastreio de CCR sob a influência de AAS profilático versus em indivíduos sem essa exposição
Condição alvo	Cancro colorretal ou lesão precursora
Teste de referência	Colonoscopia com biópsia de lesões, em ambos os grupos comparativos (sob e sem toma de AAS)
Outcomes analisados	Pelo menos uma medida de desempenho entre as seguintes: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verosimilhança positiva (<i>positive likelihood ratio</i> , LR+), razão de verosimilhança negativa (<i>negative likelihood ratio</i> , LR ₋), Área Sob a Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)

695 artigos, dos quais apenas cinco satisfizeram os critérios de elegibilidade. O fluxograma dos estudos está representado na Figura 1.

Um número elevado de artigos não tinham relação com o objetivo da presente revisão; esta situação relaciona-se com a estratégia de pesquisa adotada, que se pretendeu o mais abrangente possível por forma a diminuir as probabilidades de exclusão inapropriada de artigos relevantes.

Nenhum estudo foi excluído com base em critérios de antiguidade da data de publicação ou língua de publicação.

Não foram obtidas quaisquer meta-análises e nenhuma das normas de orientação clínica encontradas se revelou enquadrada nos objetivos da presente revisão; entre os cinco artigos obtidos constavam três estudos de desempenho diagnóstico e duas revisões sistemáticas de estudos de de-

sempenho diagnóstico. As últimas foram excluídas porque se referiam a estudos de desempenho diagnóstico já identificados pela nossa estratégia de pesquisa (e, portanto, re-presentados em duplicado) ou a estudos que não cumpriam os critérios de elegibilidade. Obtiveram-se desta forma três estudos originais de desempenho diagnóstico.

Entre os três estudos selecionados, um reportava ao uso de PSOF pelo método guaiaco (Sawhney e colaboradores²), PSOFg, e dois ao uso de PSOF pelo método imunológico, PSOFi. Relativamente a esses dois, um reportava ao uso de PSOFi por detecção de hemoglobina (Mandelli e colaboradores³), PSOFi-H, enquanto que o outro reportava quer ao uso desse método, quer ao uso de PSOFi por detecção do complexo hemo/haptoglobina (Brenner e colaboradores⁴), PSOFi-HH.



Nas secções seguintes é discutida a qualidade metodológica e resultados dos três estudos incluídos.

1. Qualidade metodológica dos estudos incluídos

A Figura 2 sumariza a avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos, apontando o risco de viés e preocupações de aplicabilidade identificados pelos autores da presente revisão.

De acordo com a avaliação efetuada, atribuímos nível de evidência 4 aos estudos de Sawhney et al² e de Mandelli et al³ e nível de evidência 2 ao estudo de Brenner et al⁴.

2. Resultados de estudos

Os achados estão divididos em três tópicos de acordo com o teste a que se referem, isto é, PSOFg, PSOFi-H e PSOFi-HH. As dimensões dos estudos e dos grupos sob AAS e sem AAS, de acordo com o método de PSOF usado, estão sumariadas no Quadro III. As características dos estudos individuais estão resumidas no Quadro IV (estudo sobre PSOFg), Quadros V e VI (estudos sobre PSOFi).

PSOFg

Neste âmbito existe um único estudo da autoria de Sawhney et al², resumido no Quadro IV. Foram detetadas 54 neoplasias avançadas no grupo de AAS em baixa dose e 158 no grupo controlo, a que corresponde uma melhoria de desempenho na ordem dos 10% de VPP no grupo sob AAS. Os resultados supracitados conflituam, no entanto, com os obtidos pelos autores no modelo de regressão logística; esta análise deveu-se à necessidade de ajustamento para as variáveis de confundimento consideradas (os autores constataram diferenças estatisticamente significativas relativamente à prevalência de hipertensão, diabetes e doença coronária entre os grupos). Nos modelos de regressão não se detetaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No entanto, a ausência de significado estatístico verifica-se mesmo na análise pré-ajustamento (o que contrasta com os intervalos de confiança detetados para o VPP); assim, a não deteção de diferenças pode dever-se a poder insuficiente do modelo (erro tipo II).

Não foram encontrados quaisquer estudos de avaliação do efeito do AAS na sensibilidade ou especificidade da PSOFg.

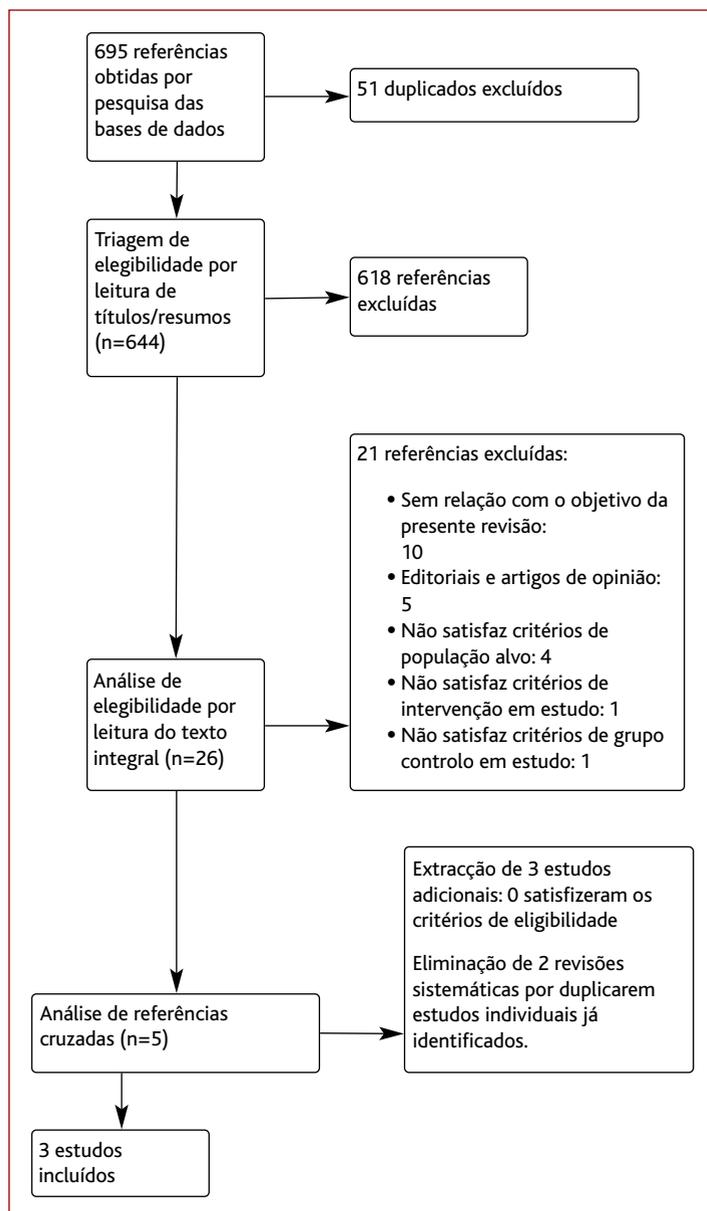


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

PSOFi-H

Relativamente a este teste existem dois estudos: o de Mandelli et al³ e o de Brenner et al⁴, os quais se encontram resumidos nos Quadros V e VI.

No estudo de Mandelli et al³ detetaram-se 50 neoplasias significativas nos casos e 107 nos controlos, sendo que o VPP da PSOFi-H não apresentou diferenças estatisticamente significativas com o uso crónico de AAS em dosagem



	Risco de Viés				Preocupação de Aplicabilidade		
	Seleção de Participantes	Teste Índice	Teste de Referência	Características Temporais	Seleção de Participantes	Teste Índice	Teste de Referência
Sawhney, 2010	●	+	?	?	●	+	+
Mandelli, 2011	?	+	?	?	+	+	+
Brenner, 2010	+	+	+	?	+	+	+

●	Elevado(a)	?	Incerto(a)	+	Reduzido(a)
---	------------	---	------------	---	-------------

A dimensão Seleção de Participantes considerou a técnica de amostragem, evicção de desenho caso-controlo, evicção de exclusões inapropriadas e características dos participantes e do seu contexto. A dimensão Teste Índice analisou o ocultamento e definição de limiar de positividade (quando aplicável). A dimensão Teste de Referência avaliou a adequação do teste usado e a existência de ocultamento. As Características Temporais consideradas foram o intervalo temporal entre a realização do teste índice e teste de referência, se foi aplicado o mesmo teste de referência a todos os participantes e a exclusão de participantes para efeitos de análise estatística.

Figura 2. Sumário da avaliação de qualidade metodológica dos estudos incluídos.

inferior a 300 miligramas por dia (mg/d).

No estudo de Brenner et al⁴ visou-se avaliar o desempenho de dois testes de PSOFi, sendo um deles a PSOFi-H, numa população de rastreio de CCR. Foram incluídos para análise 1.979 indivíduos, o que corresponde a 68% dos elegíveis – foram excluídos os resultados omissos para PSOFi, colonoscopia incompleta ou inadequada, resultado anatomopatológico de natureza incerta, investigação em indivíduos com retorragia, colonoscopia de controlo de lesão previamente detetada, consumo de anti-inflamatórios não esteróides ou AAS em dose analgésica e consumo de AAS pas-

sado mas não à data de realização dos testes. Na análise primária detetaram-se diferenças estatisticamente significativas de sensibilidade do teste no grupo sob AAS, comparativamente ao grupo controlo, tendo sido superior no primeiro grupo. Não se detetaram diferenças estatisticamente significativas para as outras variáveis de desempenho estudadas. Assim, o VPP da PSOFi-H para neoplasia “avançada” não apresenta diferenças estatisticamente significativas com o uso crónico de AAS em baixa dose: os resultados de Brenner e Mandelli são, portanto, qualitativamente concordantes quanto à inexistência de diferenças estatisticamente significativas em termos de VPP.

De realçar que o grupo exposto a AAS era constituído por maior proporção de indivíduos do género masculino face ao grupo não exposto. Contudo, não se

verificaram diferenças estatisticamente significativas entre as proporções dos achados colonoscópicos e a prevalência de neoplasias foi sobreponível nos dois grupos (cerca de 10%). Ainda assim, os autores realizaram uma subanálise por género, onde verificaram que a tendência global da análise conjunta era seguida (ou até reforçada) para o género masculino. Os resultados referentes ao género feminino não foram reportados, dado que o pequeno número de mulheres nos expostos se revelou insuficiente para obter estimativas com precisão razoável (erro tipo II).

Usando o mesmo teste índice, Brenner et al⁴ realizaram uma análise secundária, na qual a sensibilidade para deteção de neoplasia avançada foi superior no grupo do AAS em baixa dose para a maioria dos *cutoffs* testados; a sensibilidade diminuiu à medida que o limiar aumenta, o inverso verificando-se para a especificidade. Na subanálise referente ao género masculino, a diferença de sensibilidade

QUADRO III. Número de estudos e participantes, por teste de PSOF.

Teste	Estudos (n)	Participantes (n)	Grupo AAS (n)	Grupo Controlo (n)
PSOFg	1 [Ref. 2]	782	264	518
PSOFi-H	2 [Ref. 3 e 4]	2495	405	2090
PSOFi-HH	1 [Ref. 4]	1979	233	1746

Ref. – Referência. n – número



foi ainda mais favorável ao grupo sob AAS.

O desempenho global do teste avaliado pela Área Sob a Curva ROC (AUC ROC) foi estatisticamente superior na subanálise para o género masculino; no entanto, não se detetaram diferenças estatisticamente significativas na análise incluindo os dois géneros, podendo este facto dever-se ao poder insuficiente do estudo.

A maior limitação do estudo prende-se de facto com o número reduzido de participantes no grupo de expostos (n = 233) e de indivíduos com neoplasias avançadas (n = 24 no grupo sob AAS, n = 181 no grupo não exposto), o que conduziu a intervalos de confiança alargados em algumas das estimativas de desempenho; tal facto poderá estar na base de alguns resultados para os quais não se detetaram diferenças estatisticamente significativas.

PSOFi-HH

No supramencionado estudo de Brenner et al⁴ foi aplicado aos mesmos participantes um segundo teste índice baseado na PSOFi-HH. Tal como para a PSOFi-H, foi realizada análise primária e secundária, de acordo com o Quadro VI.

Na análise primária, as variáveis de desempenho para as quais se conseguiu detetar diferenças estatisticamente significativas foram sensibilidade e especificidade (mas não para VPP ou valor preditivo negativo, VPN). A diferen-

ça de sensibilidade foi favorável ao grupo sob AAS, tendo a diferença de especificidade sido ligeiramente desfavorável a esse mesmo grupo. Na subanálise para o género masculino verificou-se sensibilidade ainda mais favorável ao grupo sob AAS e um aumento estatisticamente significativo do VPN, a favor do mesmo grupo, não se tendo detetado diferenças estatisticamente significativas em termos de especificidade ou VPP.

QUADRO IV. Resumo do estudo sobre desempenho diagnóstico da PSOFg

Referência	Tipo de estudo/População	Metodologia	Resultados/Conclusões	NE
Sawhney et al, 2010 ²	<i>Nested case-control</i> retrospectivo Colonoscopias por PSOFg+ (<i>Hemoccult II®</i>) @ <i>Minneapolis Veterans Affairs Medical Center</i> 1995-2006	AAS ≤ 325 mg/d (n = 264) vs Controlo (n = 518) <i>Outcomes:</i> VPP e OR de Neo avançada‡	VPP (AAS): 20,45% (IC95% 16,03-25,73) VPP (Controlo): 30,50% (IC95% 26,69-34,60) AAS vs Controlo, p = 0,003 OR bruto†: 0,8 (IC95% 0,5-1,1) OR ajustado†: 0,9 (IC95% 0,6-1,3)	4

vs – versus. OR – odds ratio. IC95% – Intervalo de Confiança a 95%. ‡Neoplasia avançada do cólon foi definida como cancro do cólon invasivo, pólipos malignos, pólipos com displasia de alto grau, adenoma viloso ou adenoma tubular ≥ 10 milímetros. †Odds AAS/Odds Controlo.

QUADRO V. Resumo do estudo de Mandelli sobre desempenho diagnóstico da PSOFi-H

Referência	Tipo de estudo/População	Metodologia	Resultados/Conclusões	NE
Mandelli et al, 2011 ³	<i>Nested case-control</i> retrospectivo Província de Como, Itália: programa de PSOFi bianual no <i>cohort</i> com 50 a 69 anos de idade, 01/2007 a 12/2009 » <i>cohort</i> PSOFi positiva (n = 2376)	Casos= AAS crónico <300 mg/d (n=172) vs Controlos (n=344) 1:2 (idade +/- 3 anos, género, data e local de realização da colonoscopia) <i>Outcomes:</i> VPP de Neo significativa¥ (IC95%)	PSOFi-H VPP(AAS): 29,1% (IC95% 22,80-36,25) VPP(Controlo): 31,1% (IC95% 26,44-36,18) AAS vs Controlo, p = 0,64	4

vs – versus. IC95% - Intervalo de Confiança a 95%. ¥Neoplasia significativa foi definida como adenoma de alto risco ou cancro colorretal; adenoma de alto risco foi definido como qualquer adenoma com diâmetro superior a 10 milímetros e/ou componente viloso superior a 25% do total e/ou displasia de alto grau. O *cutoff* de positividade da PSOFi foi de 100 nanogramas de hemoglobina por mililitro de *buffer*.


QUADRO VI. Resumo do estudo de Brenner sobre desempenho diagnóstico da PSOFi-H e PSOFi-HH

Referência	Tipo de estudo/População	Metodologia	Resultados/Conclusões	NE
Brenner et al, 2010 ⁴	Estudo longitudinal com dupla ocultação; Programa germânico de rastreio colonoscópico de CCR, 2005-2009, @ 20 centros de gastroenterologia no sul da Alemanha (n = 2920)	Uso atual e regular AAS >1/sem em baixa dose [£] (n = 233) vs Controlo (n = 1746) Aplicação transversal do teste índice e de referência <i>Outcomes:</i> Análise I S, E, VPP, VPN, LR+ e LR- de Neo avançada ^α § Análise II Curva ROC e AUC (IC95%) [¶]	Análise I <u>PSOFi-H</u> S: +34,9% (p = 0,001) ^γ E: -3,5% (p = 0,13) ^γ VPP: 36,2% (22,7-51,5) e 27,8% (22,1-34,0); +8,4%, p = 0,25) ^γ VPN: +3,9% (p = 0,05) ^γ Análise I σ S: +46,4%, p = 0,001 VPN: +8,3%, p = 0,002 <u>PSOFi-HH:</u> S: +26,3% (p = 0,01) ^γ E: -5,4% (p = 0,01) ^γ VPP: 31,8% (18,6-47,6) e 29,3% (23,1-36,2); +2,5%, p = 0,74) ^γ VPN: +2,6% (p = 0,20) ^γ σ S: +40,2%, p = 0,002 VPN: +7,4%, p = 0,007 E: -5,3%, p = 0,06 Análise II <u>Em ambos os testes:</u> S: superior sob AAS na maioria dos <i>cutoffs</i> ; AUC superior (género σ mas não na análise combinada σ♀).	2

vs – versus. σ – Género masculino; ♀ – Género feminino. S – Sensibilidade; E – Especificidade. AUC – Área sob a curva. £93,6% tomavam 100 mg/d, 2,6% 300 mg/d, não estando especificadas as dosagens diárias nos restantes. α Cancro ou adenoma avançado, definido pela presença de pelo menos uma das seguintes características: ≥ 1 centímetro, componente tubuloviloso ou viloso, displasia de alto grau. §Cutoffs de positividade 0,42 µg/g para a PSOFi-H e 2 µg/g de fezes para a PSOFi-HH, de acordo com as instruções dos fabricantes. ¶Cutoffs de positividade entre 1 e 8 µg/g de fezes. ¶Neo-plasia significativa foi definida como adenoma de alto risco ou cancro colorretal; adenoma de alto risco foi definido como qualquer adenoma com diâmetro superior a 10 milímetros e/ou componente viloso superior a 25% do total e/ou displasia de alto grau; o *cutoff* de positividade da PSOFi foi de 100 nanogramas de hemoglobina por mililitro de *buffer*. ^γ a favor do grupo sob AAS.

Na análise secundária, o grupo do AAS em baixa dose manteve um melhor perfil de sensibilidade para deteção de neoplasia avançada na maioria dos *cutoffs* testados, à custa de pequena redução de especificidade. A sensibilidade diminuiu à medida que o limiar aumenta, o inverso verificando-se para a especificidade. Na subanálise referente ao género masculino, a sensibilidade aumentada foi ain-

da pronunciada para o grupo sob AAS. A Área Sob a Curva ROC revela melhor desempenho global do teste sob AAS na subanálise para o género masculino; no entanto, não se detetaram diferenças estatisticamente significativas no desempenho global quando a análise inclui os dois géneros; este facto pode dever-se a poder insuficiente do estudo.



CONCLUSÃO

Relativamente à PSOFg, a literatura sobre este tópico é escassa, não tendo sido encontrados quaisquer estudos de avaliação do efeito do AAS na sensibilidade ou especificidade do teste. Existe um único estudo que apresenta resultados inconclusivos e compromisso grave da sua validade interna e externa (NE 4), embora apontando para a diminuição do VPP³. A confirmar-se a redução do desempenho da PSOFg sob AAS seria sensato ponderar a sua descontinuação previamente à realização do rastreio – o *timing* ideal para a descontinuação do AAS, quando essa for a opção, é desconhecido.

Quanto à PSOFi, encontraram-se na literatura dois estudos: um estudo diagnóstico alargado de boa qualidade metodológica (NE 2)⁴ e um outro abordando apenas o VPP como medida de desempenho e dotado de limitações metodológicas importantes (NE 4)³. O primeiro dos estudos refere-se ao desempenho da PSOFi-H e PSOFi-HH;⁴ o segundo refere-se unicamente ao desempenho da PSOFi-H.³ Quanto à PSOFi-H, os resultados dos dois estudos são qualitativamente concordantes quanto à inexistência de diferenças estatisticamente significativas em termos de VPP. Por outro lado, o estudo mais alargado⁴ analisou outras variáveis de desempenho, tendo a análise de sensibilidade favorecido o grupo que realizou o imunoensaio sob AAS para ambos os métodos imunológicos. No caso da PSOFi-HH não se detetam alterações estatisticamente significativas de VPP; verificou-se aumento da sensibilidade para o grupo sob AAS, acompanhado de ligeira redução da especificidade. Ainda assim, em nenhum dos testes se detetou diferenças estatisticamente significativas em termos de desempenho global. Assim, os autores não recomendam a restrição do fármaco; paradoxalmente, o consumo temporário de AAS poderá até melhorar o desempenho deste método, sobretudo para a PSOFi-H mas também para a PSOFi-HH.

Uma noção teórica importante para a interpretação e discussão dos resultados prende-se com o facto da molécula de globina (detetada pelo método imunológico) ser degradada por proteases durante o trânsito gastrointestinal, enquanto o heme (e respetiva atividade de pseudo-peroxidase detetada pelo método guaiaco) permanece relativamente estável durante a passagem pelo tubo gastrointestinal. Adicionalmente, o próprio complexo de hemo/haptoglobina apresenta uma estabilidade superior à da molécula isolada de hemoglobina durante o trânsito gastrointestinal. A maior instabilidade da hemoglobina face ao complexo hemo/haptoglobina e deste face ao

heme levaria a admitir a existência duma crescente prevalência de falsos positivos (hemorragia gastrointestinal alta induzida pelo AAS) pelos respetivos métodos de deteção (PSOFi-HH, PSOFi-H e PSOFg), o que se traduziria em valores decrescentes de VPP e especificidade. Em contraponto, a transformação de falsos negativos em verdadeiros positivos (por hemorragia da massa neoplásica induzida pelo AAS) pode, em teoria, ser igualmente detetada por todos os testes, traduzindo-se em aumento da sensibilidade e VPP para os três testes. O balanço destas duas influências de sentido contrário é o responsável teórico pelo desempenho final do teste.

Em termos práticos, a evidência disponível sugere de facto que a influência do AAS no desempenho do teste seja distinta, de acordo com o método de deteção. Tal como seria expectável, o VPP poderá estar diminuído no caso do PSOFg sob AAS, o que sugere que a diminuição da especificidade ultrapasse largamente a melhoria da sensibilidade; a confirmação desses dados será útil para ponderação com o utente da descontinuação da AAS previamente à realização da PSOFg. Já para o método imunológico, a diminuição da especificidade é menos significativa (não tendo sido detetada no caso da PSOFi-H) e a sensibilidade encontra-se aumentada, tal como seria de esperar; contudo, não se detetaram diferenças estatisticamente significativas em termos do desempenho global do teste ou de VPP. Assim, a descontinuação do AAS antes da PSOFi não está recomendada e a sua continuação poderá até exercer efeito benéfico.

Aplicabilidade dos resultados à questão em revisão

A evidência disponível não permite estabelecer definitivamente se o AAS tem efeito negativo ou nulo sobre o desempenho da PSOFg no rastreio do CCR.

A evidência disponível é escassa, mas aponta para efeito nulo ou positivo do AAS sobre o desempenho da PSOFi no rastreio do CCR.

Implicações clínicas

Embora tradicionalmente se aconselhe a restrição do AAS, não há evidência conclusiva para apoiar a necessidade de descontinuar de forma temporária o AAS previamente à realização de PSOFg. Para a realização de PSOFi, a restrição de AAS não é recomendada e, paradoxalmente, o seu consumo temporário poderá melhorar o desempenho deste método.

Enquanto não existir evidência mais sólida, os autores apontam para a necessidade de se adotar uma abordagem



individualizada para cada utente, pesando os potenciais riscos e benefícios, integrando as expectativas do utente e partilhando com ele a decisão final.

Implicações científicas

Dada a escassez e falta de robustez da evidência disponível, os autores julgam fundamental o desenvolvimento de estudos bem desenhados e metodologicamente bem concebidos para analisar o desempenho diagnóstico da PSOF e, posteriormente, estudos adicionais orientados para o doente (morbimortalidade).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas. Plano nacional de prevenção e controlo das doenças oncológicas 2007/2010: orientações programáticas. Lisboa: Ministério da Saúde; 2007.
2. Sawhney MS, McDougall H, Nelson DB, Bond JH. Fecal occult blood test in patients on low-dose aspirin, warfarin, clopidogrel, or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1637-42.
3. Mandelli G, Radaelli F, Paggi S, Terreni N, Gola G, Gramegna M, et al. Anti-coagulant or aspirin treatment does not affect the positive predictive value of an immunological fecal occult blood test in patients undergoing colorectal cancer screening: results from a nested in a cohort case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(4):323-6.
4. Brenner H, Tao S, Haug U. Low-dose aspirin use and performance of immunochemical fecal occult blood tests. *JAMA*. 2010;304(22):2513-20.
5. Braga R, Melo M. Como fazer uma revisão baseada na evidência. *Rev Port Clin Geral*. 2009;25(6):660-6.
6. Siwek J, Gourlay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician*. 2002;65(2):251-8.
7. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):40-4.
8. Jackson R, Ameratunga S, Broad J, Connor J, Lethaby A, Robb G, et al. The GATE frame: critical appraisal with pictures. *Evid Based Med*. 2006;11(2):35-8.
9. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, et al. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 levels of evidence*. Oxford: Oxford Centre for Evidence Based Medicine; 2011.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesses.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Luis de Pinho-Costa

Unidade de Saúde Familiar de Fânzeres. Praceta da Barrosa, s/n. 4510-513 FÂNZERES

E-mail: luisdepinhocosta@gmail.com

Recebido em 04-12-2013

Aceite para publicação em 05-01-2014

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF ACETYLSALICYLIC ACID ON FAECAL OCCULT BLOOD TESTING: AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Introduction: Fecal occult blood test (FOBT) screening for colorectal cancer (CRC) is often performed with patients taking acetylsalicylic acid (ASA). There is doubt about the efficacy of CRC screening with ASA treatment.

Objective: To review the evidence for the impact of prophylactic ASA consumption on the diagnostic accuracy of FOBT screening for CRC.

Methods: In February 2013, a search for guidelines, meta-analysis, reviews and original articles was conducted on PubMed, EBM databases, Index RMP and in the references in eligible articles. The MeSH terms aspirin and occult blood and corresponding DeCS (Portuguese search terms) were used as keywords. Eligible publications compared the accuracy of FOBT screening for CRC with ASA versus screening without ASA. The STARD checklist and GATE framework were applied for critical appraisal. The Oxford EBMC Levels of Evidence (LE) were used.

Results: Of the 698 articles obtained, three original studies matched eligibility criteria. One study examined the guaiac-FOBT (LE 4) and two other studies examined the immunological-FOBT (LE 2 and 4). The latter two studies showed no statistically significant difference in the Positive Predictive Value (PPV) of immunological-FOBT for CRC with or without ASA. One of the studies examined other performance measures and showed increased sensitivity for diagnosis of CRC but no improvement in global accuracy for the immunoassay with ASA treatment. The guaiac-FOBT results may have a reduced PPV but this finding was inconclusive.

Conclusion: There is inconclusive evidence regarding the impact of ASA on the accuracy of the guaiac-FOBT. For the immunoassay, ASA consumption might have null or positive effect on its diagnostic accuracy.

Keywords: Aspirin; Occult Blood; Diagnostic Performance.