

Eficácia do uso do ácido acetilsalicílico na prevenção de câncer colorretal: revisão sistemática

Efficacy of acetylsalicylic acid use in prevention of colorectal cancer: systematic review

DOI:10.34119/bjhrv5n3-006

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Jesana Costa Lopes

Graduado em Fisioterapia

Instituição: Centro Universitário Luterano de Palmas - CEULP - ULBRA

Endereço: Quadra 109 Norte, Av. NS 15, ALCNO-14, Palmas-Tocantins

E-mail: jesana.lopes@uft.edu.br

Pedro Henrique Batista da Silva

Discente do curso de medicina

Instituição: Universidade Federal do Tocantins - UFT

Endereço: Quadra 109 Norte, Av. NS 15, ALCNO-14, Palmas-Tocantins

E-mail: batista.pedro@uft.edu.br

Pedro Lucas Silva Batista

Discente do curso de medicina

Instituição: Universidade Federal do Tocantins - UFT

Endereço: Quadra 109 Norte, Av. NS 15, ALCNO-14, Palmas-Tocantins

E-mail: silva.pedro@uft.edu.br

Jaqueline Das Dores Dias Oliveira

Mestre e Doutora em Genética e Bioquímica

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Endereço: Quadra 109 Norte, Av. NS 15, ALCNO-14, Bloco BALA 1, Sala 18, Palmas, TO

E-mail: jaquelinedias@uft.edu.br

RESUMO

Racional: O câncer colorretal é uma neoplasia com tumores no cólon, reto e ânus, sendo que os sintomas dependerão da localização e da gravidade do caso. O diagnóstico precoce diminui a incidência ou aumenta as chances de tratamento mais eficiente. Objetivo: verificar a eficácia do uso do ácido acetilsalicílico na redução da incidência do câncer colorretal ou recorrência de adenomas avançados. Métodos: revisão por pares realizada nas bases de dados CAPES, Pubmed, Lilacs e Scielo em julho e agosto de 2021, utilizando “aspirin”, “acetylsalicylic acid” e “colorectal neoplasms”. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão, meta-análise, guideline, protocolo clínico, relato de caso, artigos duplicados e estudos em animais. Resultados: a revisão resultou em 52 artigos, sendo 35 deles encontrados no PubMed, 09 no CAPES, 07 no Lilacs e 01 no Scielo. Foram excluídas 06 revisões, 01 guideline, 02 metanálises, 08 duplicados, 12 estudos fora do período, 02 estudos de língua não-inglesa, 02 estudos eram apenas resumos e 11 não tinham relação com o tema estudado, restando 08 publicações. Destes, 04 eram ensaios clínicos randomizados, 03 de coorte e 01 observacional. Discussão: observou-se que o uso em baixas doses reduziu o risco de câncer por estar relacionada com a inibição da

síntese de prostaglandinas. Assim, o efeito quimiopreventivo da aspirina tem sido atribuído à inibição de ciclooxigenase e o aumento dessa expressão é um evento frequente nas neoplasias colorretais. Contudo, o efeito antineoplásico do fármaco demanda vários anos de uso para ser eficiente. Conclusão: o estudo fornece mais evidências do efeito favorável e preventivo da aspirina nas neoplasias colorretais quando utilizadas em baixa dosagem por auxiliarem na redução de mediadores químicos pró-inflamatórios. Entretanto, o uso deve ser acompanhado pela equipe médica, pois oferece riscos de efeitos adversos quando utilizado de forma prolongada.

Palavras-chave: aspirina, câncer colorretal, ácido acetilsalicílico.

ABSTRACT

Rationale: Colorectal cancer is a neoplasm with tumors in the colon, rectum, and anus, and the symptoms will depend on the location and severity of the case. Early diagnosis decreases the incidence or increases the chances of more efficient treatment. **Objective:** to verify the effectiveness of the use of acetylsalicylic acid in reducing the incidence of colorectal cancer or recurrence of advanced adenomas. **Methods:** peer review conducted in CAPES, Pubmed, Lilacs and Scielo databases in July and August 2021 using "aspirin", "acetylsalicylic acid" and "colorectal neoplasms". **Exclusion criteria** were review articles, meta-analysis, guideline, clinical protocol, case report, duplicate articles, and animal studies. **Results:** The review resulted in 52 articles, 35 of them found in PubMed, 09 in CAPES, 07 in Lilacs and 01 in Scielo. Six reviews, one guideline, two meta-analyses, eight duplicates, 12 studies outside the period, two studies in non-English, two studies were only abstracts, and 11 were unrelated to the studied theme. Of these, 04 were randomized clinical trials, 03 cohort and 01 observational. **Discussion:** It was observed that the use of low doses reduced the risk of cancer by being related to the inhibition of prostaglandin synthesis. Thus, the chemopreventive effect of aspirin has been attributed to cyclooxygenase inhibition and the increase of this expression is a frequent event in colorectal neoplasms. However, the antineoplastic effect of the drug requires several years of use to be efficient. **Conclusion:** the study provides further evidence of the favorable and preventive effect of aspirin in colorectal neoplasms when used in low doses by helping to reduce pro-inflammatory chemical mediators. However, the use of aspirin should be accompanied by the medical team, as it offers risks of adverse effects when used prolongedly.

Keywords: aspirin, colorectal cancer, acetylsalicylic acid.

1 INTRODUÇÃO

O Câncer Colorretal (CCR) é uma neoplasia do intestino grosso com tumores que se iniciam no cólon, no reto e no ânus (INCA, 2021). Os sintomas dependerão da localização do câncer e da gravidade do caso. O quadro clínico caracteriza-se pela prevalência de hematoquezia, alteração do hábito intestinal, desconforto na região do abdômen, perda de peso sem causa aparente, tumoração abdominal, astenia, dispnéia, constipação e anemia (GOSELIN et al, 2016).

Excetuando os casos de câncer de pele não-melanoma, a neoplasia de cólon e reto é a terceira mais incidente no mundo. É o terceiro tumor mais frequente nos homens entre todos os

cânceres, com um risco estimado de 26,6/100 mil, e o segundo tumor mais frequente entre as mulheres, com taxa de incidência de 21,8/100 mil (BRAY et al, 2014; BRAY et al, 2018). Acredita-se que o câncer colorretal aumentará cerca de 75% e ultrapassará mais de 11,4 milhões de novos casos e mais de 6,1 milhões de mortes até o ano de 2040 (LAUBY-SECRETAN et al, 2018). No Brasil, é o terceiro tipo mais comum de câncer e estima-se, para cada ano do triênio de 2020-2022, 20.520 casos de Câncer Colorretal em indivíduos do sexo masculino e 20.470 em indivíduos do sexo feminino. As regiões Sul e Sudeste apresentam maior incidência do CCR do que as regiões Norte e Nordeste. Em termos de mortalidade, em 2019, ocorreram 10.191 óbitos por câncer de cólon e reto em homens e 10.385 em mulheres (INCA, 2020).

Embora estudos mostrem que mais de 75% de todos os casos de CCR ocorrem em pessoas que não apresentam predisposições, há múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento (KINZLER; VOLGELSTEIN, 2016; TOMEO et al, 1999). O consumo excessivo de carnes processadas, carne vermelha e bebidas alcoólicas estão fortemente associados ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer colorretal (INCA, 2021). Ademais, sabe-se que, isoladamente, a idade é fator dominante de risco (BOYLE; LEON, 2020).

Além dos fatores relacionados à alimentação e idade, aspectos genéticos também contribuem para o desenvolvimento do CCR. Assim, a polipose adenomatosa familiar (PAF), o câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC), também denominada síndrome de Lynch, a síndrome do carcinoma colorretal hereditário, a polipose juvenil familiar, a síndrome do adenoma plano e a síndrome de Peutz-Jeghers são todas condições hereditárias frequentemente associadas ao CCR (FRY, 2001). Além disso, processos inflamatórios crônicos, tais como colite ulcerativa ou doença de Crohn também podem estar envolvidos na gênese do CCR (GILLEN et al, 1994; INCA, 2021).

Grande parte dos tumores originam-se a partir de pólipos, projeções do epitélio para a luz do intestino grosso e classificados histologicamente como não-neoplásicos e neoplásicos (INCA, 2020). Os adenomas são lesões neoplásicas verdadeiras e precursoras de carcinoma, e essa sequência, adenoma-carcinoma, é a base do rastreamento do CCR (KUMAR et al, 2005). Em estudos epidemiológicos, clínicos e genéticos, constatou-se que 90% dos casos de Câncer Colorretal evoluem a partir dos pólipos adenomatosos que se originam de proliferação epitelial displásica e que progridem ao carcinoma colorretal (SAHA et al, 2002).

Pólipos podem ser encontrados em exames de rastreio, através de pesquisa de sangue oculto nas fezes e endoscopias, colonoscopias ou retossigmoidoscopias (BRAGA et al, 2017; FELISBERTO et al, 2021). O diagnóstico precoce é uma estratégia utilizada para encontrar um

tumor numa fase inicial e diminuir a incidência da neoplasia ou aumentar as chances de tratamento mais eficiente (HABR-GAMA, 2005). Solicita-se a detecção prévia especialmente para indivíduos com fatores de risco para o Câncer Colorretal, em idade superior a 50 anos e com histórico familiar para o CCR hereditário na forma de polipose adenomatosa familiar (INCA, 2021).

Estudos observacionais sugerem que a sensibilidade dos testes imunoquímicos fecais de hemoglobulina para o rastreamento de neoplasias pode ser aumentada pelo ácido acetilsalicílico (BRENNER et al, 2019). A aspirina inibe a função plaquetária e pode, portanto, acelerar o sangramento gastrointestinal inferior precoce de pólipos precursores do câncer colorretal. O sangramento pode aumentar a detecção endoscópica de pólipos (TROELSEN et al, 2020; TROELSEN et al, 2021). Portanto, o objetivo deste artigo é verificar a eficácia do uso do ácido acetilsalicílico (aspirina) na redução da incidência do câncer colorretal ou recorrência de adenomas avançados.

2 MÉTODOS

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa de revisão sistemática por pares foi realizada nas bases de dados Portal Periódicos da CAPES, Pubmed, Lilacs e Scielo nos meses de julho e agosto de 2021, utilizando a combinação de dois Medical Subject Headings (MeSH) ("aspirin and colorectal neoplasms" e "acetylsalicylic acid and colorectal neoplasms") para as bases em língua inglesa e também a combinação de dois Descritores em Ciência da Saúde (Decs) ("aspirina e câncer colorretal" e "ácido acetilsalicílico e câncer colorretal") para a base em língua portuguesa. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados entre 2011 e 2021 em língua inglesa e portuguesa com texto completo disponível que contivesse os descritores no título, resumo ou palavras-chave. Já os critérios de exclusão foram: artigo de revisão, meta-análise, guideline, protocolos clínicos, relato ou estudo de caso, artigos duplicados e estudos em animais.

2.2 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

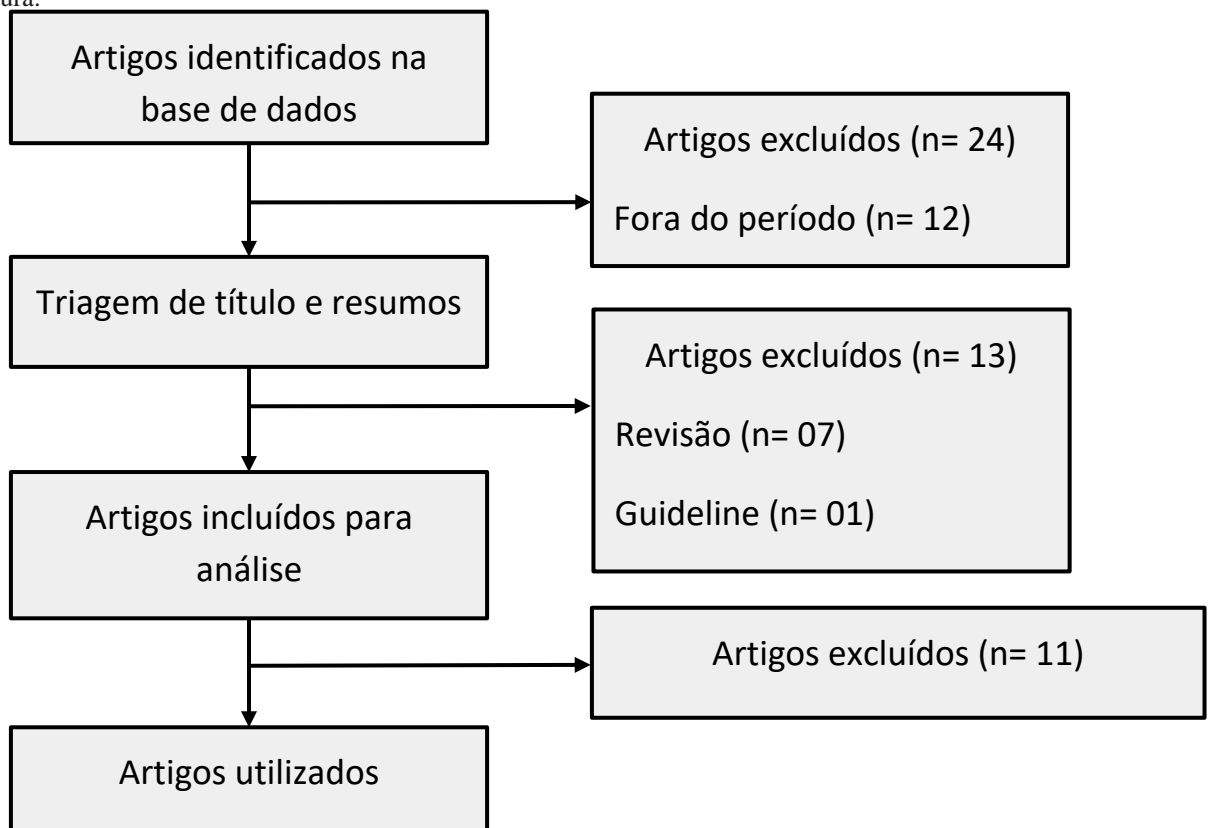
O processo de triagem foi composto por três fases (triagem trifásica), sendo que a pesquisa, a revisão e a avaliação dos estudos considerados nesta revisão foram realizados por dois dos autores, diminuindo o potencial de viés do observador. Na Fase Um, foram selecionados todos os estudos com os termos MeSH ou Decs no título, resumo ou palavra-chave. Os resumos dos artigos selecionados foram examinados e os critérios de inclusão e exclusão aplicados. Já na Fase Dois, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão ao ler

a introdução, metodologia e conclusão de cada artigo. E por fim, na Fase Três, foi realizada uma análise detalhada de cada artigo conforme descrito no Fluxograma 1. Todas as discrepâncias foram discutidas e resolvidas por acordo.

2.3 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração de dados dos artigos incluídos foi realizada usando planilhas de extração de dados no programa Microsoft Excel 2010, sendo que as informações detalhadas foram registradas de todos os estudos incluídos individualmente sobre tipo de estudo, ano e língua de publicação, localização do estudo, critérios de exclusão, tamanho da população e resultados. Esta informação foi revisada por dois revisores independentemente e está sintetizada na Tabela 2.

Fluxograma 1: Diagrama de fluxo resumindo o processo de triagem de três fases da pesquisa, triagem e avaliação da literatura.



Fonte: LOPES et al, 2022.

3 RESULTADOS

A revisão da literatura resultou em 56 artigos sendo 36 deles encontrados no PubMed, 10 no CAPES, 07 no Lilacs e 03 no Scielo que foram submetidos a um processo de triagem

trifásica. Após a análise foram excluídos 07 revisões, 01 guideline, 02 metanálises, 01 protocolo clínico, 10 duplicados, 12 estudos fora do período, 02 estudos de língua não-inglesa/portuguesa, 02 estudos eram apenas resumos e 11 não tinham relação com o tema estudado, restando 08 publicações. Destes, 04 eram ensaios clínicos randomizados, 03 estudos de coorte e 01 estudo observacional.

A amostra populacional dos estudos variaram entre 104 a 161.865 indivíduos, sendo 05 estudos realizados na Europa (Dinamarca, Holanda, Alemanha e Reino Unido) e 03 na América do Norte (Canadá e EUA). O acompanhamento dos indivíduos pela equipe médica em 04 estudos eram superiores a 1 ano e foram utilizados como diagnóstico de câncer colorretal os exames de colonoscopia analisados por um único patologista em 05 estudos e o teste imunológico fecal em 03 estudos. Quanto à dosagem, 02 estudos utilizaram altas doses de aspirina (superior a 300 mg/dl), 03 baixas doses (inferior a 150 mg/dl), 02 utilizaram ambas dosagens nos pacientes (81/dl e 300 mg/dl) e 01 não especificou a dosagem utilizada.

Nos estudos com menores números amostrais não foi estatisticamente significativa a associação da aspirina com a detecção precoce de câncer colorretal ou até mesmo a redução do risco de mortalidade desta patologia. Entretanto, existem achados de que o uso contínuo e de baixa dosagem da aspirina coibiram o aparecimento de adenomas colorretais nos estudos com grande tamanho amostral por detectar precocemente o aparecimento de pólipos colorretais na colonoscopia e influenciar, conseqüentemente, na sobrevida do paciente.

Tabela 1: Artigos selecionados para revisão sistemática utilizando tamanho amostral, dosagem e efeitos relatados pelos pesquisadores.

Título	Autores/ano	Tamanho amostral	Dosagem	Efeitos relatados
Efficacy of Difluoromethylornithine and Aspirin for Treatment of Adenomas and Aberrant Crypt Foci in Patients with Prior Advanced Colorectal Neoplasms	Frank Sinicrope et al (2019)	104 indivíduos	Dose diária de DFMO (500 mg) e dose diária de aspirina (325 mg) durante 1 ano.	A difluorometilornitina (DFMO) e aspirina não reduziram estatisticamente a recorrência de adenoma colorretal em 1 ano de tratamento na população de alto risco. Entretanto, essa combinação reduziu o número de focos de cripta aberrante retais.
Plasma lipoxin A 4 and resolvin D1 are not associated with reduced adenoma risk in a randomized trial of aspirin to prevent colon adenomas	Veronika Fedirko et al (2017)	1.121 indivíduos	81 ou 325 mg por dia ou placebo (1 mg de ácido fólico).	Achados preliminares não apóiam uma associação entre os níveis plasmáticos dos dois mediadores lipídicos pró-resolução LXA 4 e RvD1 e o risco reduzido de ocorrência de adenoma colorretal, embora as ações locais na mucosa colorretal ainda devam ser avaliadas
Urinary metabolites of prostanoids and risk of recurrent colorectal	Veronika Fedirko et al	1.121 indivíduos	Uso de 2 doses de aspirina (81 ou 325	Os achados não forneceram evidências de que os metabólitos urinários

adenomas in the Aspirin/Folate Polyp Prevention Study (AFPPS)	(2015)		mg/d) ou placebo de 1 mg de ácido fólico.	estejam associados a um risco reduzido de ocorrência de adenoma colorretal.
Effect of a Single Aspirin Dose Prior to Fecal Immunochemical Testing on Test Sensitivity for Detecting Advanced Colorectal Neoplasms: A Randomized Clinical Trial	Hermann Brenner et al (2019)	2.422 indivíduos	Dose única de 300 mg ingerida 2 dias antes do exame de fezes.	Aumento da sensibilidade do teste em 2 pontos de corte (10,2 e 17 ug Hb) para detecção de neoplasias avançadas. Segundo os autores, não aumentou significativamente a sensibilidade do teste imunológico fecal para detectar neoplasias avançadas.
Low-dose aspirin use after diagnosis of colorectal cancer does not increase survival: a case-control analysis of a population-based cohort	Chris R Cardwell et al (2014)	4.794 indivíduos	Uso da aspirina diária em baixa dose (menor ou igual a 75 mg).	O uso de aspirina em baixas doses após o diagnóstico de câncer colorretal não aumentou o tempo de sobrevivência.
The difference in association between aspirin use and other thrombocyte aggregation inhibitors and survival in patients with colorectal cancer	MA Frouws et al (2017)	9.196 indivíduos	Longo período de acompanhamento (6 meses após o diagnóstico).	Dados coletados do registro de dispensação de medicamentos. O uso de aspirina após o diagnóstico de câncer colorretal foi associado a taxas de mortalidade significativamente mais baixas.
Prevalence of Colorectal Neoplasms and Mortality in New Users of Low-Dose Aspirin With Lower Gastrointestinal Bleeding	Frederikke S Troelsen et al (2021)	40.578 indivíduos	Aspirina em baixa dosagem (75, 100 ou 150 mg) com uso durante 1 ano.	Achados indicam que o uso de aspirina em baixas doses está associado a um aumento na detecção precoce de pólipos colorretais.
Risk of lower gastrointestinal bleeding and colorectal neoplasms following initiation of low-dose aspirin: a Danish population-based cohort study	Frederikke Schønfeldt Troelsen et al (2020)	161.865 indivíduos	Baixas doses (75, 100 ou 150 mg) de aspirina.	O sangramento de pólipos pré-malignos acelerou a colonoscopia e a polipectomia antes do desenvolvimento do câncer. Os achados indicam que a aspirina pode contribuir para reduzir o risco de câncer colorretal.

Fonte: LOPES et al, 2022.

4 DISCUSSÃO

Os estudos sobre a eficácia do uso do Ácido Acetilsalicílico na prevenção de câncer colorretal se mostram relevantes e quanto maior o espaço amostral maior a viabilidade dos resultados. Os dados prospectivos evidenciam a hipótese de que o uso regular de aspirina pode ajudar a detectar precocemente o câncer colorretal e reduzir os riscos de mortalidade. Sabe-se que ingerir medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) produz efeitos benéficos na redução do câncer. Entretanto, a maioria deles produzem efeitos secundários cardiovasculares graves quando utilizados por um período prolongado, sendo imperativo o uso de doses menores. Vale ressaltar que deve-se ter um cuidado redobrado, pois as AINE's são vendidas sem prescrição médica no Brasil (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

O uso de aspirina em baixas doses reduz o risco de câncer colorretal por estar relacionada com a inibição da síntese de prostaglandinas (THUN et al, 2021). Estas pertencem ao grupo de lipídios responsáveis pela resposta imunológica e cicatrização dos tecidos quando

lesionados. Assim, a produção crônica das prostaglandinas faz com que nunca cicatrize o local da lesão podendo ocorrer mutações que podem causar câncer e metástase (CARVALHO et al, 2004). Além disso, no câncer colorretal é comum os níveis de prostaglandinas E2 (PGE₂), que é um mediador lipídico pró-inflamatório, estarem elevados.

O efeito quimiopreventivo da aspirina tem sido atribuído à inibição da ciclooxigenase (COX), enzima responsável pela síntese das prostaglandinas, que são sinais químicos que participam de diversas ações metabólicas, processos fisiológicos e patológicos (BOSETTI et al, 2020). Dessa forma, o aumento da expressão de COX é um evento frequente nas neoplasias colorretais (MOREIRA; CASTELLS, 2011). Aproximadamente 50% dos adenomas e 80% dos cânceres colorretais expressam níveis elevados de RNAs mensageiros e proteína COX no tecido neoplásico.

Com relação à duração do uso de aspirina e risco de câncer colorretal, a redução do risco é de 20% para 5 anos de uso e de 30% para 10 anos de uso (BOSETTI et al, 2020). O risco diminui para um uso mais prolongado do fármaco, embora esse resultado seja difícil de interpretar, pois há poucos estudos que analisaram o uso de aspirina a longo prazo. Além disso, o efeito quimiopreventivo da aspirina no câncer colorretal foram atenuadas com o tempo. No primeiro ano de análise a redução de risco de cânceres colorretais foi de 26%, no segundo foi de 25% e no terceiro foi de 20% (HE et al, 2019).

A aspirina inativa a ciclooxigenase-1 (COX-1) inibindo a agregação plaquetária podendo causar trombose coronária e infarto agudo do miocárdio (MILLARD; HERNANDEZ-VILA 2018). Além disso, essa inibição traz danos na mucosa do trato gastrointestinal e aumenta o sangramento gastrointestinal e não-gastrointestinal, incluindo hemorragia intracraniana e acidente vascular cerebral hemorrágico. O mecanismo de ação da aspirina em baixas doses na prevenção secundária de infarto do miocárdio e derrame já está bem estabelecido na literatura (HERMES et al, 2020; ZHENG et al, 2019). Entretanto, o uso na prevenção primária não mostrou uma redução da mortalidade cardiovascular e, sim, um aumento do risco de sangramento em hemorragias intracranianas e sangramentos gastrointestinais. Novos estudos de metanálise mostraram que a aspirina pode oferecer um risco elevado de sangramento (43 a 50%) e apresentar pouco efeito em pacientes com derrame ou infarto do miocárdio, não interferindo, portanto, na mortalidade. Esses fatores, quando analisados em conjunto, sugerem que a aspirina não deve ser recomendada (CAPODANNO et al, 2016).

A inibição da agregação de trombócitos promovida pela aspirina pode constituir um novo alvo terapêutico para o câncer, uma vez que a ativação dessas células estão relacionadas com a progressão tumoral, tais como metástase, proliferação de células cancerígenas e

angiogênese (FROUWS et al, 2017). Isso se dá devido a barreira criada pelos trombócitos ao redor das células tumorais promovendo proteção e camuflando contra o sistema imunológico, além de ser facilitador da adesão delas ao endotélio vascular em razão da formação de um trombo e interação com proteínas plaquetárias. Além disso, a trombocitose em pacientes com câncer colorretal está relacionada a um pior prognóstico.

O efeito antineoplásico da aspirina demanda vários anos de uso para ser eficiente, porém indivíduos que começaram a usar o medicamento recentemente tiveram uma prevalência mais baixa de neoplasias malignas (TROELSEN et al, 2020; TROELSEN et al 2021). Isso se dá devido à diminuição da agregação plaquetária, a qual promove o sangramento de pólipos, fazendo com que pacientes passem pela endoscopia e polipectomia antes do desenvolvimento de um quadro de malignidade invasiva. A partir de um estudo de coorte na Dinamarca, a prescrição de aspirina em baixa dosagem ajuda na detecção de pólipos pré-cancerosos antes do desenvolvimento de CCR, uma vez que causa o sangramento dos mesmos facilitando a sua identificação. Desse modo, a profilaxia da aspirina ocorre de uma maneira indireta a curto prazo.

Apesar de algumas vantagens, o sangramento proveniente de neoplasias pode ser intermitente e a presença de sangue oculto nas fezes não é muito eficaz para definir o diagnóstico de CCR, sendo necessária a realização de exames complementares. Assim, a colonoscopia é o método padrão-ouro para rastrear e tratar os pólipos. A polipectomia endoscópica reduz a incidência de CCR em até 90% (SEITZ et al, 2004). Contudo, este exame adiciona valores globais consideráveis devido seu custo elevado e a possibilidade de complicações que dificultam que esse método de investigação seja utilizado de maneira rotineira no rastreamento (GUINHAZI et al, 2019).

5 LIMITAÇÕES

Foram incluídos apenas artigos científicos publicados na língua portuguesa e língua inglesa nesta revisão. Além disso, outra limitação foi o uso de apenas quatro bases de dados: Pubmed, CAPES, Lilacs e Scielo. Uma terceira limitação foi possível observar, uma vez, que não havia consenso nos estudos em relação à dosagem do ácido acetilsalicílico, sendo que alguns autores optaram por utilizar baixa dosagem (até 150 mg) e, outros, alta dosagem (acima de 300 mg). A divergência nos modos de utilização do medicamento (dose única ou uso contínuo) também foi um fator limitante.

6 CONCLUSÃO

Apesar da elevada incidência no país e ser o terceiro câncer mais incidente no mundo, o câncer colorretal é uma patologia que tem cura quando detectada precocemente. Dessa forma, desenvolver novos estudos sobre o diagnóstico e rastreamento é uma estratégia significativa no combate à essa doença silenciosa. Assim, o presente estudo fornece mais evidências do efeito favorável e preventivo da aspirina nas neoplasias colorretais quando utilizadas em baixa dosagem por auxiliarem na redução de mediadores químicos pró-inflamatórios. Entretanto, o uso da aspirina deve ser acompanhado pela equipe médica, pois oferece riscos de efeitos adversos quando utilizados de forma prolongada.

Além disso, deve-se ressaltar que o uso da aspirina produz dois efeitos principais: o quimiopreventivo e a quimio-hemorrágico. O primeiro é fundamental para um diagnóstico precoce e tratamento ainda na fase inicial com mais chances de sucesso. Entretanto, os estudos demonstraram que o efeito quimiopreventivo da aspirina no câncer colorretal foram atenuados com o tempo. O segundo efeito é essencial para o diagnóstico precoce nas recorrências de adenomas em fase tardia no paciente. Contudo, a inibição da agregação plaquetária causada pela aspirina pode causar trombose coronária, acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio. Destaca-se também que as doses ainda não estão claramente definidas e, embora, elas sejam temas controversos, a sua administração precoce tem justificativa na ação no processo fisiopatológico. Portanto, diante das consequências físicas e psicossociais que acarretam no cotidiano daqueles que convivem com a patologia, a busca por ferramentas de diagnóstico precoce torna-se uma estratégia essencial para permitir uma maior qualidade de vida aos pacientes.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não recebeu financiamento para a realização do artigo.

REFERÊNCIAS

BOSETTI, C.; SANTUCCI, C.; GALLUS, S.; MARTINETTI, M.; LA VECCHIA, C. **Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019**. *Ann Oncol.* 2020 May;31(5):558-568. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.012. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32272209. Acesso em: 22 de outubro de 2021. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36073-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36073-7/fulltext).

BOYLE, P.; LEON, M.E. **Epidemiology of colorectal cancer**. *Br med bull*, v.64, p.1-25, 2002.

BRAGA D.C., et al. **Rastreamento do câncer colorretal através da pesquisa de sangue oculto fecal, um estudo de base populacional**. *GED gastroenterol. endosc. dig.*, 2017; 36(2): 60-64.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, L., et al. **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21492> .

BRAY, F., et al. **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. *CA: a cancer journal for clinicians*, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.

BRAY, F., et al. **Planning and developing populations-based cancer registration in low- and middle-income settings**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014. (IARC technical publication, n. 43). Available at: http://www.rho.org/files/IARC_Planning_developing_cancer_registries_2014.pdf. Access in: 20 Sep. 2019.

BRENNER, H.; CALDERAZZO, S.; SEUFFERLEIN, T.; LUDWIG, L.; DIKOPOULOS, N.; MANGOLD, J.; BÖCK, W.; STOLZ, T.; EISENBACH, T.; BLOCK, T.; KOPP-SCHNEIDER, A.; CZOCK, D.; TIKK, K. **Effect of a Single Aspirin Dose Prior to Fecal Immunochemical Testing on Test Sensitivity for Detecting Advanced Colorectal Neoplasms: A Randomized Clinical Trial**. *JAMA.* 2019 May 7;321(17):1686-1692. doi: 10.1001/jama.2019.4755. PMID: 31063574; PMCID: PMC6506873.

CARDWELL, C.R.; KUNZMANN, A.T.; CANTWELL, M.M.; HUGHES, C.; BARON, J.A.; POWE, D.G.; MURRAY, L.J. **Low-dose aspirin use after diagnosis of colorectal cancer does not increase survival: a case-control analysis of a population-based cohort**. *Gastroenterology.* 2014 Mar;146(3):700-708.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.005. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24239563.

CAPODANNO, D.; et. al. **Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus**. *Circulation*, v. 134, p. 1579-94, 2016.

CARVALHO, W.; CARVALHO, R.; RIOS-SANTOS, F. **Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos**. *Revista Brasileira de Anestesiologia [online]*. 2004, v. 54, n. 3 [Acessado 16 Outubro 2021] , pp. 448-464. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-70942004000300017>>. Epub 02 Jul 2004. ISSN 1806-907X. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942004000300017>.

HERMES, D.; COSTA, T.; BRITO, B.; DUTRA, C.; SILVA, I.; CERCHI, J.; SANTANA, L.; SILVA, M.; RIBEIRO, T.; MORAIS, V. **A descontinuação da prescrição da aspirina para**

prevenção primária de doenças cardiovasculares: uma revisão narrativa. Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 3, n. 4, p. 11072-11087 jul./aug. 2020.

FEDIRKO, V.; MCKEOWN-EYSSSEN, G.; SERHAN, C.N.; BARRY, E.L.; SANDLER, R.S.; FIGUEIREDO, J.C.; AHNEN, D.J.; BRESALIER, R.S.; ROBERTSON, D.J.; ANDERSON, C.W.; BARON, J.A. **Plasma lipoxin A4 and resolvin D1 are not associated with reduced adenoma risk in a randomized trial of aspirin to prevent colon adenomas.** Mol Carcinog. 2017 Aug;56(8):1977-1983. doi: 10.1002/mc.22629. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28218420; PMCID: PMC5496792.

FEDIRKO, V.; BRADSHAW, P.T.; FIGUEIRO, J.C.; SANDLER, R.S.; BARRY, E.L.; AHNEN, D.J.; MILNE, G.L.; BRESALIER, R.S.; BARON, J.A.; **Urinary metabolites of prostanoids and risk of recurrent colorectal adenomas in the Aspirin/Folate Polyp Prevention Study (AFPPS).** Cancer Prev Res (Phila). 2015 Nov;8(11):1061-8. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0212. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26304466; PMCID: PMC4633350.

FROUWS, M.A.; RADEMAKER, E.; BASTIAANNET, E.; VAN HERK-SUKEL, M.P.P.; LEMMENS, V.E.; VAN DE VELDE, C.J.H.; PORTIELJE, J.E.A.; LIEFERS, G.J. **The difference in association between aspirin use and other thrombocyte aggregation inhibitors and survival in patients with colorectal cancer.** Eur J Cancer. 2017 May;77:24-30. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.025. Epub 2017 Mar 26. PMID: 28350995.

FRY, R.D. Cólon, reto e ânus. In: JARRELL, B.E.; CARABASI, R.A. **National medical series – cirurgia.** 3a . Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 215 – 47.

GILLEN, C.D., et al. **Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis.** Gut, v. 35, n. 11, p. 1590-1592, 1994.

GOSSELIN, T.K.; BECK, S.; ABBOTT, D.H.; et al. **The symptom experience in rectal cancer survivors.** J Pain Symptom Manage. 2016;52(5):709-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.05.027> .

GUINHAZI N.P., et al. **Indicações e condutas de rastreamento de pólipos intestinais: uma revisão de literatura.** Revista Artigos.Com, 2019; 1: e158.

HABR-GAMA, A. CCR – A **Importância de sua Prevenção.** Arq gastroenterol, v.42, n.1, p.2-3, jan. 2005.

HE, P.; YANG, G.; YE, G.; XIE, H.; ZHONG, W. **Risks of colorectal neoplasms and cardiovascular thromboembolic events after the combined use of selective COX-2 inhibitors and aspirin with 5-year follow-up: a meta-analysis.** Colorectal Dis. 2019 Apr;21(4):417-426. doi: 10.1111/codi.14556. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30656820. Acesso em: 25 de outubro de 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/codi.14556>.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Câncer de intestino.** [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2021. [citado 2021 dez]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil** [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2020 [citado 2021 dez]. 118 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> .

KINZLER, K.W.; VOLGELSTEIN, B. **Lesions from hereditary colorectal cancer**. Cell, v.87, n.2, p.159-170, 1996.

KUMAR, V.; FAUSTO, N.; ABBAS, A.K. Robbins & Cotran **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

LAUBY-SECRETAN, B., et al. **The IARC perspective on colorectal cancer screening**. New England Journal of Medicine, v. 378, n. 18, p. 1734-1740, 2018.

MILLARD, M.A.; HERNANDEZ-VILA, E.A. **What Do the Guidelines Really Say About Aspirin?** Tex Heart Inst J. 2018 Aug 1;45(4):228-230. doi: 10.14503/THIJ-18-6673. PMID: 30374231; PMCID: PMC6183648. Acesso em: 25 de outubro de 2021. Disponível em: <https://meridian.allenpress.com/thij/article/45/4/228/84889/What-Do-the-Guidelines-Really-Say-About-Aspirin>.

MOREIRA, L.; CASTELLS, A. **Cyclooxygenase as a target for colorectal cancer chemoprevention**. Curr Drug Targets. 2011 Dec;12(13):1888-94. doi: 10.2174/138945011798184218. PMID: 21158711. Acesso em: 25 de outubro de 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21158711/>.

PINHEIRO, R.M.; WANNMACHER, L. Uso racional de Anti – inflamatórios não esteroides. **Uso Racional de Medicamentos: Temas selecionados**. Brasília: Editora MS, 2012.

SAHA, D.; ROMAN, C.; BEAUCHAMP, D. **New Strategies for Colorectal Cancer Prevention and Treatment**. World j sur, v.26, p.762-766, 2002.

SEITZ, U., et al. **Is Endoscopic Polypectomy na Adequate Therapy for Malignant Colorectal Adenomas?** Presentaion of 114 Patients and Review of the Literature. Dis colon rectum, v.47, p.1789-1797, oct. 2004

SINICROPE, F.A.; VALAMALA, P.R.; SONG, L.M.W.K.; VIGGIANO T.R.; BRUINING D.H.; RAJAN E.; GOSTOUT, C.J.; KRAICHELY, R.E.; BUTTAR, N.S.; SCHROEDER, K.W.; KISSIEL, J.B.; LARSON, M.V.; SWEETSER, S.R.; SEDLACK, R.R.; SINICROPE, S.N.; RICHMOND, E.; UMAR, A.; DELLA'ZANNA G.; NOAEILL J.S.; MEYERS, J.P.; FOSTER, N.R. **Efficacy of Difluoromethylornithine and Aspirin for Treatment of Adenomas and Aberrant Crypt Foci in Patients with Prior Advanced Colorectal Neoplasms**. Cancer Prev Res (Phila). 2019 Nov;12(11):821-830. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0167. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31484660.

THUN, M.J.; NAMBOODIRI, M.M.; HEATH, C.W. JR. **Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer**. N Engl J Med. 1991 Dec 5;325(23):1593-6. doi: 10.1056/NEJM199112053252301. PMID: 1669840. Acesso em: 16 de outubro de 2021. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199112053252301?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov.

TOMEIO, C.A., et al. **Prevention of colon cancer in the United State, Harvard Report on Cancer Prevention.** Cancer causes control, v.10, p.167-180, 1999.

TROSLEN, F.S.; FARKAS, D.K.; ORDING, A.G.; ERICHSEN, R.; JICK, S.; SORENSEN, H.T. **Prevalence of Colorectal Neoplasms and Mortality in New Users of Low-Dose Aspirin With Lower Gastrointestinal Bleeding.** Am J Ther. 2021 Jan-Feb 01;28(1):e19-e29. doi: 10.1097/MJT.0000000000001042. PMID: 31356342.

TROESEN, F.S.; FARKAS, D.K; ERICHSEN R., et al. **Risk of lower gastrointestinal bleeding and colorectal neoplasms following initiation of low-dose aspirin: a Danish population-based cohort study.** BMJ Open Gastroenterology 2020;7:e000453. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000453.

FELISBERTO, Y.S.; SANTOS, C.D.P.C.; CAIRES, P.T.P.R.C.; BITENCOURT, A.O.; MENDES, A.V.F.D.; PINHO, J.M.B.L.; OLIVEIRA, R.A.L.; CASTRO, B.T.; OLIVEIRA, P.M.R.; SANTOS, J.M. **Câncer colorretal: a importância de um rastreamento precoce.** Revista Eletrônica Acervo Saúde Vol. 13(4)|DOI:https://doi.org/10.25248/REAS.e7130.2021. p 1-7.

ZHENG, S.L.; RODDICK, A.J. **Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events.** JAMA, v. 321, n. 3. p. 277-287, 2019.