



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

OS EFEITOS QUIMIOPROTECTORES DOS AINES NO CARCINOMA ORAL - NARRATIVA INTEGRATIVA

[Chemoprotective Effects of NSAIDs in Oral Carcinoma - An Integrative Narrative]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Abd Elhalim Sekkiou

Orientador:

Doutora Alexandra Arcanjo

Julho 2024

OS EFEITOS QUIMIOPROTECTORES DOS AINES NO CARCINOMA ORAL - NARRATIVA INTEGRATIVA

[Chemoprotective Effects of NSAIDs in Oral Carcinoma - An Integrative Narrative]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Abd Elhalim Sekkiou

Orientador:

Doutora Alexandra Arcanjo

Julho 2024

Je dédie en premier lieu ce travail à mes parents, qui m'ont élevé, éduqué et donné de la force ainsi qu'une éducation et des valeurs tout au long de ma vie, sans lesquelles, par la grâce du Très-Haut, je n'aurais pas été l'homme que je suis aujourd'hui. Ensuite, aux trois hommes qui me donnent la force et la sagesse au quotidien : mon grand-père Ahmed Sekkiou, que Dieu lui fasse miséricorde, qui, depuis mon enfance, m'a appris le bon comportement et m'a toujours encouragé à être meilleur que la veille, et cela jusqu'à son dernier souffle à la fin de ma quatrième année ; mon père Abdelkrim Sekkiou, qui m'a servi d'exemple depuis mon enfance, un modèle de courage et de détermination, qui m'a toujours conseillé et aidé dans la vie, un homme fort qui a vaincu, par la grâce du Seigneur, un cancer pendant ma quatrième année de cursus, c'est d'ailleurs pour lui que cette recherche porte sur le cancer buccal. Et enfin, mon fils Ahmed Sekkiou, arrivé parmi nous au cours de ma cinquième année, qui me donne la force, la motivation et l'énergie de vouloir avancer encore plus loin, pour pouvoir à mon tour transmettre les valeurs que j'ai reçues étant plus jeune. Il lira peut-être ce travail un jour et je veux qu'il sache que le chemin de la réussite dans la vie est un chemin plein d'aventures, mais tant qu'il placera sa confiance en Dieu, il ne pourra aller que de l'avant, et je serai toujours fier de lui. Il porte le nom d'un grand homme qui me répétait, comme pour m'encourager à ne rien lâcher, une phrase que nos anciens utilisaient en Algérie : "Travaille jeunesse, pour assurer ma vieillesse".

Agradecimentos

Louanges à Allah, Le Très-Haut, qui par Sa Grâce et Sa Miséricorde m'a accordé tout ce que j'ai aujourd'hui. Par Sa volonté, je suis là où j'en suis. Ce qu'Il m'a donné, personne ne pourra me l'enlever si ce n'est par Sa volonté, et ce qui ne doit pas m'atteindre ne m'atteindra pas, si ce n'est par Sa volonté.

Je remercie mes parents pour chaque chose qu'ils m'ont apportée et pour tout ce qu'ils m'ont enseigné. Qu'Allah les récompense de la meilleure des manières, car je ne serai jamais en capacité de leur rendre ne serait-ce que 10 %. Je vous aime.

Merci également à celle avec qui je partage mon quotidien, ma femme, qui a été un énorme soutien pendant ces années en tant qu'étudiant, que ce soit psychologiquement, moralement ou physiquement. Ses petites attentions et ses plats délicieux m'ont facilité un quotidien qui n'aurait pas été aussi agréable sans sa présence à mes côtés. Une super épouse et une super maman. Je t'aime.

Merci à ma grand-mère, qui est ma deuxième mère et qui m'a élevé comme son fils. Elle a toujours été la douceur et la tendresse dont on a besoin dans notre vie. Une femme en or, avec qui chaque moment est unique. Je t'aime.

Merci à ma famille : Dounya, Farid, Hanna, Mounir, Safiya, ainsi que mes oncles et tantes (Lala, Mima, Mb, Daoud, Youssef, Sousou, Walid, Jadou), qui ont toujours cru en moi et m'ont poussé de l'avant. Les moments passés avec vous, pendant mes week-ends ou mes vacances, me permettaient de recharger mes batteries et de reprendre de l'énergie. Je vous aime.

Merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont été derrière moi, m'ont soutenu, que ce soit sur le plan scolaire ou simplement dans la vie quotidienne. Que nous ayons partagé des gâteaux sur un terrain de foot quand nous étions plus jeunes, que nous ayons passé des heures à réviser ensemble pour obtenir nos diplômes, ou simplement passé du temps ensemble à rire et partager des moments de convivialité. Que ce soit les amis, les proches, ceux que je porte dans mon cœur comme mes amis d'enfance : Lyazid, Hichem, Yacine, Anis, Souhil, Youssef, Yassine, les deux Amine, Bertrand, Kalou, Badrou, Abdallah, sans oublier Walid, Besart et Bredouille, Lasource, Fadel, Bilel et Idrissa ou encore mes compagnons du Portugal comme les deux Smail, Mehdi, Massin, Adil, Firas, Anis, Isaac,

Souael, Yanis, Bilal, Sofiane, mon binome Karim, Anas et tous les autres. Je vous aime.

Un grand merci à toutes les personnes de la Faculté de Porto Fernando Pessoa, qui ont contribué à l'obtention de ce diplôme et à l'acquisition du savoir scientifique et technique que cela inclut. Du fondateur de cette faculté jusqu'au dernier des professeurs que j'ai eus, je vous suis reconnaissant du fond du cœur.

Je conclue avec un remerciement chaleureux à ma professeur orientatrice de thèse, Alexandra Arcanjo, que j'ai eu la chance d'avoir pendant trois ans et qui partage ses connaissances au quotidien pour faire de nous des chirurgiens-dentistes efficaces, avec des connaissances solides.

Je ne peux citer tout le monde, malheureusement, mais à ceux que j'ai mentionnés et à ceux que j'aurais pu oublier, je vous remercie sincèrement, en vous souhaitant à tous que Dieu vous récompense de la meilleure des manières.

Resumo

Esta tese investiga os potenciais efeitos dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) na prevenção do carcinoma oral, com um foco particular em seu papel no câncer de cabeça e pescoço (CCP). Através de uma revisão narrativa integrativa, examina dados de estudos epidemiológicos, ensaios clínicos e pesquisas sobre mecanismos biológicos para determinar como o uso de AINEs, particularmente a aspirina, pode reduzir o risco de desenvolver carcinoma espinocelular oral (CECO). Os achados de vários estudos apontam consistentemente para uma redução significativa no risco de CCP entre os usuários regulares desses medicamentos. O principal mecanismo envolve a inibição das enzimas cicloxigenase (COX-1 e COX-2), levando à diminuição da produção de prostaglandinas pró-inflamatórias e promovendo a apoptose em células cancerígenas. No entanto, mais pesquisas são necessárias para entender melhor as dosagens ideais, a duração do uso e os possíveis efeitos colaterais. O uso de AINEs em estratégias de prevenção de câncer deve ser acompanhado por uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, particularmente em populações de alto risco, como fumantes e consumidores de álcool. A tese defende a implementação de ensaios clínicos randomizados para solidificar as evidências sobre a eficácia dos AINEs na prevenção do CCP.

Palavras-chave: AINEs, Expressão gênica, Carcinoma espinocelular oral, Câncer oral, Redução de risco, Propriedades quimioprotetoras

Abstract:

This thesis investigates the potential effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the prevention of oral carcinoma, with a particular focus on their role in head and neck cancer (HNC). Through an integrative narrative review, it examines data from epidemiological studies, clinical trials, and research on biological mechanisms to determine how the use of NSAIDs, particularly aspirin, might reduce the risk of developing oral squamous cell carcinoma (OSCC). The findings from various studies consistently point to a significant reduction in HNC risk among regular users of these drugs. The primary mechanism involves the inhibition of cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2), leading to a decrease in pro-inflammatory prostaglandin production and promoting apoptosis in cancerous cells. However, further research is needed to better understand the optimal dosages, duration of use, and potential side effects. The use of NSAIDs in cancer prevention strategies should be accompanied by a thorough assessment of risks and benefits, particularly in high-risk populations such as smokers and alcohol consumers. The thesis advocates for the implementation of randomized clinical trials to solidify the evidence regarding the effectiveness of NSAIDs in HNC prevention.

Keywords: NSAIDs, Gene expression, Oral squamous cell carcinoma, Oral cancer, Risk reduction, Chemoprotective properties

Índice Geral

1	INTRODUÇÃO	1
1.1.	Material e métodos.....	4
2	Desenvolvimento	7
2.1	Resultados.....	7
2.1.1	Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of head and neck cancer: A nationwide case-control study (de la Cour et al., 2019).....	7
2.1.2	Non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use and the risk of head and neck cancer (Wilson et al., 2013).....	8
2.1.3	Decreased Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Users of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs(Ahmadi et al., 2010).....	8
2.1.4	Aspirin and cancer risk: an updated quantitative review to 2005 (Bosetti et al., 2006).....	9
2.1.5	Chemoprevention of Head and Neck Cancer with Aspirin (Jayaprakash et al., 2006).....	10
2.1.6	Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of oral cancer: a cohort study (Friis et al., 2006).....	11
2.1.7	Head and neck cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review and meta-analysis (Saka-Herrán et al., 2021).....	12
2.1.8	Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of head and neck cancer: A case-control analysis (Becker et al., 2015).....	14
2.1.9	Protective effects of metformin, statins and anti-inflammatory drugs on head T and neck cancer: A systematic review (Saka-Herrán et al., 2018).....	15
2.1.10	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Modulate Gene Expression of Inflammatory Mediators in Oral Squamous Cell Carcinoma (Moraes Antunes et al., 2019).....	16
2.2	Conclusão Geral.....	17
3	DISCUSSÃO	19

3.1	Síntese dos Resultados	19
3.1.1	Resumo dos principais resultados dos estudos examinados	19
3.1.2	Avaliação da consistência e robustez das evidências	21
3.1.3	Comparação dos resultados entre os diferentes estudos	21
3.1.4	Análise dos mecanismos biológicos potenciais dos AINEs para a prevenção do cancro	22
3.1.5	Influência sobre a inflamação e a expressão gênica	22
3.1.6	Efeitos sobre as células tumorais e o microambiente tumoral	22
3.2	Limitações dos Estudos Atuais	23
3.2.1	Problemas Metodológicos	23
3.2.2	Variabilidade nas Dosagens e Durações de Exposição	23
3.2.3	Influência das Diferenças Geográficas e Demográficas	24
3.2.4	Necessidade de Pesquisas Adicionais para Esclarecer Certos Aspectos	24
3.2.5	Sugestões para Melhorar os Estudos Futuros	25
4	CONCLUSÃO	27
4.1	Resumo das Constatações	27
4.2	Implicações Práticas	27
4.3	Perspectivas Futuras	28
4.4	Perspectivas Tecnológicas	29
4.5	Conclusão Geral	30
5	Referências Bibliográficas	31

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 : Principais resultados dos estudos examinados.....	19
---	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 : <i>Fluxograma para a base de dados</i>	6
--	---

Lista de abreviaturas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
aOR	Odds Ratio Ajustada
CCP	Cancro de Cabeça e Pescoço
COX-1	Enzima Ciclooxygenase-1
COX-2	Enzima Ciclooxygenase-2
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
HPV	Papiloma Humano
HR	Hazard Ratio
IA	Inteligência Artificial
OR	Estimativa do Risco Relativo
OSCC	Carcinoma Espinocelular Oral
PICO	População, Intervenção, Comparação, Desfecho
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RR	Risco Relativo
RTI	Razões de Taxas de Incidência Doença
SCC	Carcinoma Espinocelular de Cabeça e Pescoço

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma oral representa uma das formas mais comuns de cancro na região da cabeça e pescoço. A cada ano milhares de novos casos são diagnosticados, tornando este cancro uma preocupação significativa em saúde pública. Cerca de 3% de todos os casos de cancro são atribuídos ao carcinoma oral, o que o torna preponderante considerando a alta taxa de mortalidade que o acompanha. De fato, o diagnóstico precoce é frequentemente difícil, o que resulta, muitas vezes, em um prognóstico desfavorável. As taxas de sobrevivência a cinco anos para esse tipo de cancro estão abaixo de 50%, devido a diagnósticos tardios e a tratamentos frequentemente complexos. Entre os fatores de risco mais comumente identificados, encontram-se o tabagismo, o consumo excessivo de álcool e a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Esses elementos, frequentemente interagindo com predisposições genéticas e fatores ambientais, desempenham um papel crucial no desenvolvimento e na progressão do carcinoma oral. Além disso, a falta de conscientização sobre os sinais precoces da doença destaca a necessidade de desenvolver estratégias de prevenção e tratamento eficazes para combater essa patologia (de la Cour et al., 2019).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são medicamentos amplamente utilizados para tratar diversas condições, incluindo dor, inflamação e febre. Seu uso estende-se a uma ampla gama de condições, desde dores leves até doenças inflamatórias crônicas. Esses medicamentos funcionam principalmente inibindo as enzimas ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2), que são responsáveis pela síntese de prostaglandinas, compostos biológicos que desempenham um papel central nos processos inflamatórios. A superprodução de prostaglandinas é frequentemente associada a várias doenças crônicas, incluindo alguns tipos de cancro. Entre os AINEs mais comumente utilizados, encontram-se o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e o naproxeno. Estudos recentes têm destacado as propriedades quimioprotetoras desses medicamentos, um termo que se refere à sua capacidade de prevenir ou retardar o desenvolvimento de cancro ao atuar sobre os mecanismos biológicos envolvidos na carcinogénese. Assim, um agente quimioprotetor como os AINEs pode contribuir para reduzir o risco de transformação maligna das células ao modular os processos inflamatórios e outras vias biológicas essenciais (Bosetti et al., 2006).

A inflamação crónica é agora reconhecida como um fator importante na progressão

tumoral. Ela favorece a proliferação celular, a invasão e a metástase, além de alterar as respostas imunológicas antitumorais. Esse contexto inflamatório é caracterizado pela presença de mediadores e fatores de crescimento que estimulam o desenvolvimento de cancro. Ao inibir as enzimas COX, os AINEs reduzem a produção de prostaglandinas pró-inflamatórias, o que pode diminuir a proliferação celular e induzir a apoptose nas células cancerígenas. Além disso, esses medicamentos podem influenciar outras vias moleculares críticas, como as vias NF- κ B e MAPK, que são essenciais para regular processos celulares fundamentais, como sobrevivência, proliferação e inflamação. Esses efeitos têm um impacto significativo nos mecanismos da carcinogênese, reforçando a ideia de que os AINEs podem desempenhar um papel protetor contra o cancro (Wilson et al., 2013).

Estudos epidemiológicos sugeriram que o uso regular de AINEs, especialmente do ácido acetilsalicílico, poderia estar associado a um risco reduzido de desenvolver cancro da cabeça e pescoço, incluindo o carcinoma oral. Um estudo caso-controle conduzido por Ahmadi et al. (2010) revelou uma diminuição significativa do risco de cancro entre os usuários frequentes de AINEs. Essa constatação é corroborada por uma revisão sistemática e uma meta-análise realizada por Saka-Herrán et al. (2021), que destacam a relação entre o uso desses medicamentos e a redução do risco de carcinoma de células escamosas, um dos tipos mais comuns de cancro oral. No entanto, a magnitude desse benefício parece variar dependendo da dose e da duração do uso, o que indica que esses fatores requerem atenção especial em pesquisas futuras. Além disso, é importante notar que existem estudos contraditórios, tornando necessária uma abordagem cautelosa na interpretação dos resultados (Friis et al., 2006).

Apesar desses resultados promissores, é essencial continuar a realizar pesquisas aprofundadas sobre a eficácia dos AINEs na prevenção do carcinoma oral. Estudos futuros devem-se concentrar na realização de ensaios clínicos rigorosos para avaliar a causalidade e estabelecer recomendações sobre dosagens e duração do tratamento. Além disso, pesquisas a longo prazo são indispensáveis para examinar os possíveis efeitos adversos do uso prolongado desses medicamentos, bem como suas interações com outros tratamentos preventivos ou terapêuticos. Uma avaliação abrangente é crucial não apenas para determinar o impacto dos AINEs na diminuição do risco de cancro oral, mas também para garantir seu uso seguro em populações de risco, como fumantes e pessoas com histórico de alcoolismo (Saka-Herrán et al., 2021).

a) **Objetivo da Tese**

Esta tese tem como objetivo explorar de forma aprofundada o papel potencial dos AINEs na prevenção do carcinoma oral, com base nas evidências científicas disponíveis. Mais especificamente, ela visa:

- **Avaliar os dados epidemiológicos e clínicos:** Analisar a relação entre o uso de AINEs e a diminuição do risco de carcinoma oral, examinando a consistência dos resultados entre diferentes estudos e populações (Ahmadi et al., 2010).
- **Analisar os mecanismos biológicos:** Estudar as vias pelas quais os AINEs podem exercer efeitos quimioprotetores, com foco nas vias inflamatórias e moleculares associadas à carcinogênese (Wilson et al., 2013).
- **Identificar as lacunas no conhecimento:** Propor recomendações para futuras pesquisas a fim de aprimorar a compreensão dos efeitos preventivos dos AINEs no contexto do carcinoma oral (Friis et al., 2006).

b) **Importância do tema**

Este trabalho é de grande importância, pois pode fornecer evidências sólidas sobre o uso de AINEs como estratégia de quimioprevenção para o carcinoma oral. Dada a ampla utilização e o perfil de segurança relativamente bem estabelecido dos AINEs, esses medicamentos podem representar uma opção viável para indivíduos em alto risco, como fumadores e consumidores regulares de álcool (Saka-Herrán et al., 2021). Além disso, a compreensão dos mecanismos pelos quais os AINEs exercem os seus efeitos pode abrir caminho para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e com menos efeitos adversos.

Além disso, essa pesquisa pode ter implicações significativas para as políticas de saúde pública, demonstrando o potencial dos AINEs na prevenção do carcinoma oral. Isso pode levar ao desenvolvimento de estratégias preventivas baseadas em evidências, contribuindo assim para reduzir a incidência desse tipo de cancro e melhorar a saúde pública e a qualidade de vida dos pacientes. A integração dos AINEs nos protocolos de prevenção pode não apenas diminuir a morbidade associada ao carcinoma oral, mas também resultar em economias de recursos ao reduzir a necessidade de tratamentos mais complexos e dispendiosos em estágios avançados da doença (Ahmadi et al., 2010).

A integração do conhecimento científico sobre o uso dos AINEs na prática clínica pode transformar as abordagens atuais de manejo do carcinoma oral. Além disso, esta pesquisa contribuirá para uma compreensão mais ampla das interações entre inflamação e cancro, potencialmente influenciando as direções futuras da pesquisa neste campo (Wilson et al., 2013).

1.1. Material e métodos

a) Revisão Integrativa da Literatura

Para alcançar os objetivos delineados nesta pesquisa, foi realizado um estudo aprofundado e metucioso que avaliou o impacto dos AINEs na expressão de genes que estão intimamente relacionados à inflamação no contexto do carcinoma espinocelular oral (OSCC). Para isso, uma revisão integrativa da literatura foi conduzida, na qual foi realizada uma pesquisa minuciosa e criteriosa de artigos científicos disponíveis nas bases de dados online: PubMed, ScienceDirect e Wiley. O limite temporal foi direcionado para publicações a partir do ano de 2005, assegurando que as informações fossem atuais e relevantes para o tema abordado. As palavras-chave utilizadas nas pesquisas incluíram uma combinação de termos estratégicos, como: “NSAIDs” AND “Gene expression” AND “Oral squamous cell carcinoma” OR “Oral cancer” AND “Risk reduction” OR “Chemoprotective properties”.

b) Critérios de Seleção

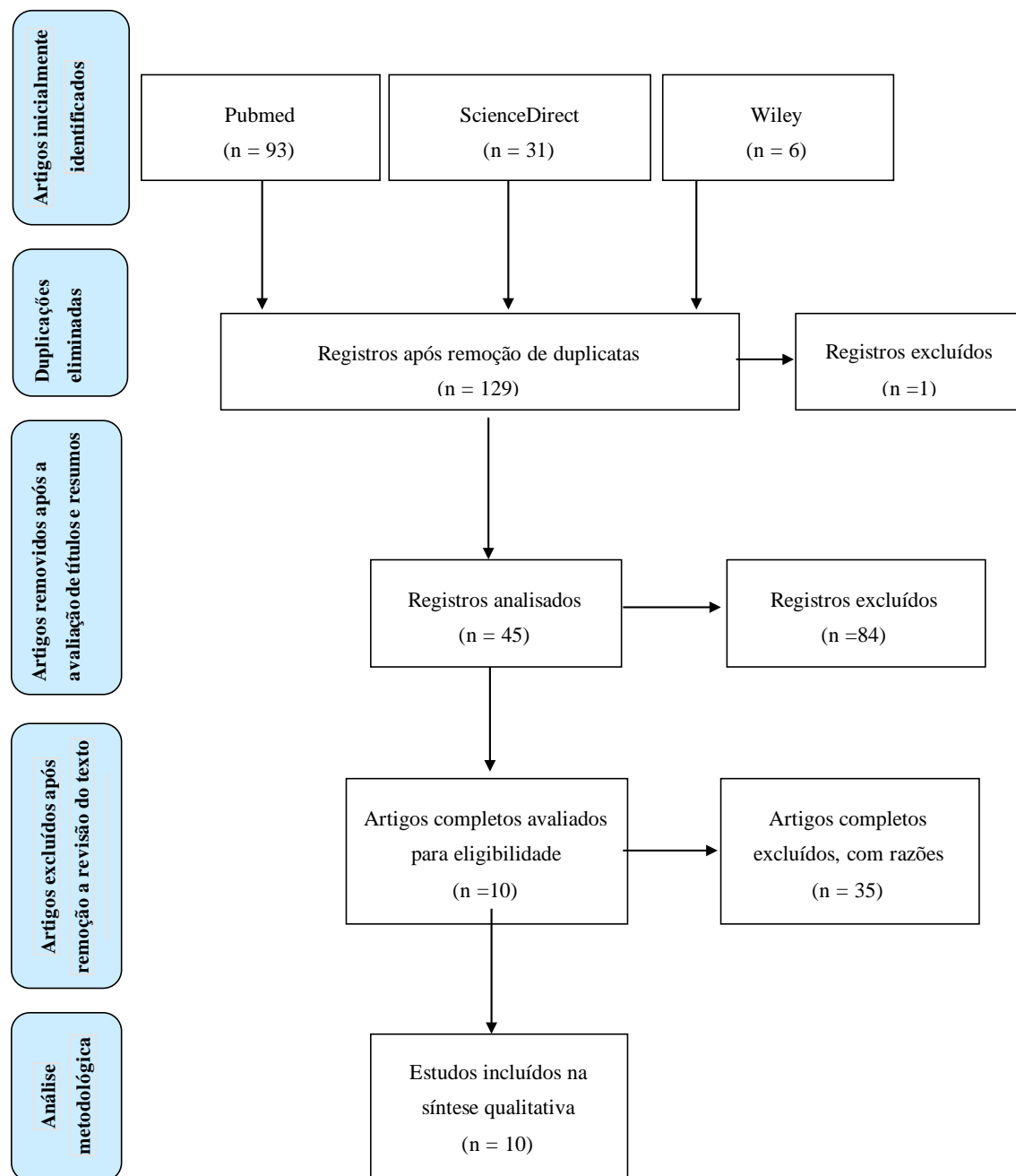
Para estruturar a investigação de maneira organizada e eficaz, aplicou-se a metodologia PICO (População, Intervenção, Comparação, Outcome). Os critérios de inclusão abrangiam estudos que analisassem de forma direta o impacto dos AINEs no carcinoma de cabeça e pescoço, fornecendo dados sobre a expressão genética associada a esse tipo de cancro, bem como evidências que quantificassem a redução de risco ou demonstrassem os efeitos quimioprotectores dos AINEs. Outro dos critérios de inclusão foram estudos publicados em inglês. Seguidamente descartou-se em primeiro lugar estudos repetidos nas diferentes bases de dados, seguido de remoção após leitura do abstract de estudos que não eram pertinentes ao tema ou aqueles que não fornecessem dados primários relevantes sobre o efeito dos AINEs no contexto do carcinoma oral.

c) Procedimento de Seleção dos Artigos

A seleção dos artigos foi inicialmente realizada pelo autor e posteriormente, todos os artigos selecionados foram submetidos à validação pela orientadora. Essa validação teve como objetivo garantir a qualidade e a adequação dos estudos aos objetivos da pesquisa. Esta seleção foi realizada por meio de uma análise cuidadosa e detalhada dos títulos, resumos e textos completos dos artigos. Essa abordagem rigorosa de seleção segue estritamente as diretrizes do diagrama PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), conforme estabelecido por Huttin et al. (2015) e Moher et al. (2009). A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão resultou em numa revisão integrativa abrangente e completa, proporcionando uma visão detalhada e fundamentada das evidências disponíveis sobre os efeitos dos AINEs no carcinoma de cabeça e pescoço, além de identificar lacunas no conhecimento que podem ser exploradas em futuras investigações.

Figura 1

Fluxograma para a base de dados



2 Desenvolvimento

2.1 Resultados

Concluindo a fase de pesquisa literária sobre o impacto dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), ácido acetilsalicílico, metformina e estatinas no cancro de cabeça e pescoço (CCP), 10 artigos foram selecionados à luz das evidências científicas atuais. Para uma melhor compreensão da literatura selecionada, estritamente relacionada ao tema, os diversos objetivos de cada estudo, bem como materiais e métodos, resultados e conclusões, são descritos a seguir e serão analisados e discutidos posteriormente.

2.1.1 Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of head and neck cancer: A nationwide case–control study (de la Cour et al., 2019)

Objetivo: O objetivo principal deste estudo foi avaliar o efeito dos AINEs que não o ácido acetilsalicílico sobre o risco de desenvolver CCP num estudo de caso-controlo conduzido em escala nacional. (Dinamarca)

Métodos: Esta pesquisa foi realizada utilizando uma abordagem caso-controlo, onde dados de saúde nacionais foram analisados. Foram comparados 12.389 utilizadores regulares de AINEs a um grupo controlo de 12.389 indivíduos comparáveis em idade e sexo. As informações foram coletadas a partir de prontuários médicos, questionários e registos de saúde nacionais.

Resultados: Os resultados do estudo indicam que o uso regular de AINEs, que não o ácido acetilsalicílico, está associado a uma redução significativa no risco de cancro de cabeça e pescoço. A OR ajustada para os usuários regulares desses medicamentos é de 0,85, com um intervalo de confiança de 95% entre 0,78 e 0,93. Estes resultados mostram uma diferença notável na redução do risco em comparação ao grupo controlo.

Conclusão: As conclusões deste estudo sugerem que os AINEs, que não o ácido acetilsalicílico podem desempenhar um papel importante na redução do risco de cancro de cabeça e pescoço. Esses resultados abrem caminho para novas pesquisas e perspectivas sobre o uso desses medicamentos como potenciais agentes preventivos na luta contra esses tipos de cancro, com implicações significativas para a saúde pública.

2.1.2 Non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use and the risk of head and neck cancer (Wilson et al., 2013)

Objetivo: Este estudo teve como objetivo examinar o impacto dos AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico, no risco de desenvolver CCP.

Métodos: Para esta pesquisa, uma coorte de 142.034 pessoas foi acompanhada ao longo de um período definido, durante o qual foram identificados 316 casos de cancro de cabeça e pescoço. Os participantes foram divididos em grupos com base no uso regular de AINEs e ácido acetilsalicílico, comparados àqueles que não faziam uso destes fármacos. Os dados foram coletados a partir de prontuários médicos, questionários de saúde e registros epidemiológicos.

Resultados: Os resultados mostram que os usuários regulares de ácido acetilsalicílico apresentam um risco reduzido de cancro de cabeça e pescoço, com uma HR de 0,78 e um intervalo de confiança de 95% entre 0,62 e 0,98. Por outro lado, os AINEs, que não eram ácido acetilsalicílico, mostraram um efeito protetor mais baixo, com uma HR de 0,86 e um intervalo de confiança de 95% entre 0,74 e 1,01.

Conclusão: O ácido acetilsalicílico parece oferecer uma redução significativa no risco de cancro de cabeça e pescoço, enquanto os AINEs não ácido acetilsalicílico mostram um efeito protetor mais diminuto. Esses resultados destacam a importância potencial do ácido acetilsalicílico na prevenção de CCP e sugerem que mais pesquisas são necessárias para compreender melhor e explorar esses efeitos protetores em estratégias de prevenção do cancro.

2.1.3 Decreased Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Users of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs(Ahmadi et al., 2010)

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar o efeito dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como ibuprofeno e aspirina, no risco de desenvolver carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (SCC).

Métodos: Esta pesquisa foi conduzida como um estudo de caso-controle, envolvendo 1.540 casos de SCC e 1.485 controles. Os participantes foram entrevistados usando questionários detalhados sobre o uso de AINEs, hábitos de vida e histórico médico. Os dados

foram coletados a partir de prontuários médicos e entrevistas estruturadas para garantir uma colheita de informações precisa e abrangente.

Resultados: Os resultados indicam que os usuários regulares de AINEs apresentam um risco significativamente reduzido de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, com uma OR de 0,75 e um intervalo de confiança de 95% entre 0,63 e 0,89. Essa associação significativa ressalta o efeito protetor dos AINEs contra o desenvolvimento do SCC.

Conclusão: O uso regular de AINEs está associado a uma redução notável no risco de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. Esses resultados sugerem que os AINEs poderiam ser utilizados como agentes preventivos eficazes contra esse tipo de cancro, com implicações importantes para as estratégias de prevenção e tratamento de câncros de cabeça e pescoço.

2.1.4 Aspirin and cancer risk: an updated quantitative review to 2005 (Bosetti et al., 2006)

Objetivo: Esta análise visa atualizar a revisão quantitativa existente sobre o risco de cancro associado ao uso de ácido acetilsalicílico, incorporando dados disponíveis até 2005. O objetivo é avaliar o impacto do ácido acetilsalicílico na prevenção de diversos tipos de cancro, com foco particular nos CCP.

Métodos: Esta revisão baseou-se numa análise rigorosa de dados provenientes de vários estudos epidemiológicos publicados até 2005. Os estudos foram selecionados com base em critérios de qualidade científica, como o tamanho das amostras e a robustez das metodologias empregadas. Além dos câncros de cabeça e pescoço, a análise foi expandida para incluir outros tipos de cancro, como câncros digestivos (côlon e estômago), além de câncros de mama, próstata e pulmões. Métodos estatísticos padronizados foram utilizados para estimar o RR e seus intervalos de confiança de 95%, garantindo uma interpretação confiável dos resultados.

Resultados: Os resultados mostram que o uso regular de ácido acetilsalicílico está associado a uma redução significativa no risco de câncros de cabeça e pescoço, com um RR estimado em 0,78 e um intervalo de confiança de 95% entre 0,70 e 0,87. Além disso, o ácido acetilsalicílico demonstrou efeitos protetores semelhantes para outros tipos de cancro. A redução do risco de cancro colorretal, já bem documentada, foi confirmada, com

reduções atingindo 40% em alguns estudos. A ácido acetilsalicílico também parece oferecer proteção contra câncros de estômago, próstata e mama, com RR situando-se entre 0,80 e 0,90, dependendo dos estudos.

Conclusão: A ácido acetilsalicílico parece reduzir de forma significativa o risco de vários tipos de cancro, incluindo os câncros de cabeça e pescoço, além de cancro de cólon, estômago, próstata e mama. Essas conclusões sustentam a ideia de que a ácido acetilsalicílico pode ser um agente preventivo eficaz contra diversos câncros, destacando a necessidade de continuar as pesquisas para compreender melhor os mecanismos subjacentes e otimizar as estratégias de prevenção. Esses resultados abrem perspectivas importantes para a prevenção do cancro e para a saúde pública, mas também exigem uma avaliação contínua dos riscos associados ao uso prolongado de ácido acetilsalicílico, especialmente em relação aos seus efeitos colaterais.

2.1.5 Chemoprevention of Head and Neck Cancer with Aspirin (Jayaprakash et al., 2006)

Objetivo: Este estudo examinou o efeito do ácido acetilsalicílico no risco de CCP, frequentemente associado ao consumo de tabaco. O CCP inclui principalmente carcinoma das vias aerodigestivas superiores, especialmente o carcinoma espinocelular (CSC). Apesar dos avanços no tratamento, a taxa de sobrevivência em cinco anos permanece baixa, o que sublinha a importância da quimioprevenção. A ácido acetilsalicílico, um AINE, demonstrou efeitos preventivos em diversos tipos de cancro, mas seu impacto específico no CCP relacionado ao tabaco ainda é insuficientemente explorado.

Métodos: Entre 1982 e 1998, questionários epidemiológicos foram administrados a pacientes do Roswell Park Cancer Institute. O estudo envolveu 529 pacientes com CCP e 529 controles semelhantes por idade, sexo e hábitos tabágicos. Os dados sobre o uso de ácido acetilsalicílico foram coletados por meio de questionários, com a classificação dos participantes baseada na frequência e duração do uso. Um índice cumulativo de uso de ácido acetilsalicílico, expresso em anos-comprimidos, foi calculado. As análises dos dados foram realizadas utilizando métodos estatísticos clássicos, como testes de comparação de médias e modelos de regressão logística, ajustando para fatores de confusão como idade, sexo, tabagismo e consumo de álcool.

Resultados: O estudo mostra que o uso regular de ácido acetilsalicílico está associado a uma redução significativa de 25% no risco de CCP em comparação com aqueles que não fazem uso (odds ratio ajustada - aOR 0,75; intervalo de confiança de 95%, 0,58-0,96). Essa diminuição do risco é observada de forma consistente nas diferentes medidas de exposição ao ácido acetilsalicílico, com um efeito particularmente pronunciado para o uso a longo prazo (10 años). Os cancros da cavidade oral e orofaringe parecem beneficiar mais dessa proteção. O efeito protetor da ácido acetilsalicílico é mais pronunciado em mulheres e em fumadores ou consumidores moderados de álcool, mas esse efeito diminui em pessoas com exposição elevada ao tabaco e álcool.

Conclusão: Os resultados apoiam a ideia de que o ácido acetilsalicílico está associado à redução do risco de CCP. Esse benefício pode ser atribuído à sua ação inibidora nas enzimas COX, limitando assim os processos carcinogénicos. No entanto, o efeito protetor parece menos eficaz em pessoas com alto consumo de tabaco e álcool. Embora o estudo tenha limitações, ele sugere que a ácido acetilsalicílico pode ser considerada uma opção de quimioprevenção, especialmente para indivíduos com risco moderado de CCP.

2.1.6 Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of oral cancer: a cohort study (Friis et al., 2006)

Objetivo: Esta pesquisa explorou a possibilidade de que os AINEs, incluindo a ácido acetilsalicílico, possam reduzir o risco de cancro oral. Embora estudos anteriores tenham sugerido que os AINEs poderiam proteger contra alguns tipos de cancro, as evidências sobre o cancro oral ainda são limitadas e contraditórias. Este estudo visou esclarecer essa questão, examinando a incidência de cancro oral em usuários de AINEs na Dinamarca.

Métodos: O estudo foi conduzido na Dinamarca, durante um período de 12 anos, de 1991 a 2002. A população estudada incluiu 442.654 indivíduos com 16 anos ou mais, selecionados a partir dos registos do sistema civil dinamarquês. Pacientes com histórico de cancro antes do início do estudo foram excluídos, exceto para casos de cancro de pele não melanoma. O Serviço Nacional de Saúde da Dinamarca financia os cuidados de saúde de todos os residentes, incluindo parte dos medicamentos prescritos, como os AINEs que não o ácido acetilsalicílico, que só podem ser obtidos com prescrição médica. As informações sobre o uso de AINEs foram obtidas a partir de um banco de dados de prescrições,

que registra receitas desde 1991. Este banco de dados inclui informações detalhadas sobre o tipo de medicamento prescrito, a data de emissão e o número de registro civil dos pacientes. O acompanhamento foi realizado até dezembro de 2002 para registrar novos casos de cancro oral e de língua, excluindo outros tipos de cancro e ajustando para fatores como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), usada como controlo indireto do tabagismo.

Resultados: Na análise de 977.627 pessoas-ano para os usuários de AINEs e 2.521.145 pessoas-ano para os não usuários, identificou-se 75 casos de cancro oral entre os usuários de AINEs e 110 entre os não usuários. As taxas de incidência padronizadas foram de 6,1 por 100.000 pessoas-ano para os usuários de AINEs contra 4,9 para os não usuários. As razões de taxas de incidência (RTI) foram próximas de 1, e nenhuma tendência significativa foi observada em relação ao número de prescrições ou histórico de DPOC. Os resultados também foram consistentes entre os sexos.

Conclusão: Este grande estudo baseado numa população dinamarquesa não encontrou evidências de um efeito protetor dos AINEs contra o cancro oral. Apesar de resultados promissores em estudos experimentais, os dados epidemiológicos atuais não apoiam a ideia de que os AINEs possam prevenir o desenvolvimento deste tipo de cancro. Embora fatores de confusão como tabagismo e consumo de álcool possam ter influenciado os resultados, as análises baseadas no histórico de DPOC sugerem que esses efeitos são mínimos. Outros estudos, com amostras maiores e dados mais completos sobre esses fatores de confusão, podem ser necessários para avaliar melhor o potencial dos AINEs como agentes quimiopreventivos contra o cancro oral.

2.1.7 Head and neck cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review and meta-analysis (Saka-Herrán et al., 2021)

Objetivo: Este estudo visa avaliar o efeito dos AINEs no CCP. O objetivo é determinar como o uso de AINEs influencia o risco de desenvolver CCP, bem como a sobrevivência global e a recorrência da doença em pacientes com CCP, sem o uso de ferramentas de inteligência artificial (IA) para a análise dos dados.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática seguindo as diretrizes PRISMA, sem o uso de algoritmos de inteligência artificial para a extração ou síntese de dados. As bases

de dados MEDLINE (PubMed) e o Registro Cochrane de Ensaio Controlados foram explorados manualmente para identificar estudos relevantes publicados entre 2000 e 2020. Os critérios de inclusão incluíram ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que analisaram o efeito dos AINEs na incidência, sobrevida e recorrência de CCP. Os estudos selecionados foram avaliados quanto ao risco de viés usando ferramentas clássicas como as da Colaboração Cochrane e a escala de Newcastle-Ottawa, sem auxílio da IA. Os resultados foram agrupados por meta-análises de efeitos aleatórios, com uma análise manual da heterogeneidade entre os estudos.

Resultados: Dezesete estudos foram incluídos na revisão, compreendendo estudos caso-controle, coortes e um ensaio clínico randomizado. Os resultados foram variados e frequentemente contraditórios. Alguns estudos mostraram que o uso de AINEs, especialmente ácido acetilsalicílico e celecoxibe, estava associado a uma redução significativa do risco de CCP. Por exemplo, o ácido acetilsalicílico foi associado a uma redução de 22% no risco de CCP (HR: 0,78) e o celecoxibe a uma redução de 49% (HR: 0,51). No entanto, outros estudos não encontraram nenhuma associação significativa, e um estudo até relatou um risco aumentado de carcinoma espinocelular oral (OSCC) em usuários de AINEs (OR: 3,5). A análise agrupada manual revelou uma redução moderada no risco de CCP em usuários de AINEs (OR: 0,87), apesar de uma heterogeneidade substancial entre os estudos ($I^2 = 65\%$).

Conclusão: Esta revisão apresenta várias limitações. A maioria dos estudos foi retrospectiva, aumentando o risco de viés de seleção e confusão. Estudos caso-controle frequentemente tiveram dificuldades em avaliar a exposição aos AINEs, e os estudos de coorte, por vezes, compararam inadequadamente os grupos expostos e não expostos. Também houve grande variabilidade entre os estudos em termos de tipo de AINE, doses e esquemas de uso, dificultando a interpretação dos resultados. Além disso, o número limitado de estudos sobre sobrevida global e sobrevida livre de doença indica que a pesquisa ainda é preliminar. Em conclusão, os AINEs podem oferecer uma proteção baixa contra o risco de CCP e melhorar a sobrevida livre de doença e a recorrência, mas os dados sobre o ácido acetilsalicílico são menos claros. Pesquisas adicionais de alta qualidade são necessárias para confirmar esses efeitos e refinar as recomendações clínicas.

2.1.8 Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of head and neck cancer: A case-control analysis (Becker et al., 2015)

Objetivo: A ciclooxigenase-2 (COX-2), uma enzima pró-inflamatória, pode desempenhar um papel na carcinogênese ao promover mutações no ácido desoxirribonucleico (ADN). Essa hipótese sugere que os AINEs podem reduzir o risco de CCP. Estudos anteriores mostraram possíveis efeitos protetores dos AINEs e do ácido acetilsalicílico, mas as evidências permanecem limitadas. Portanto, uma análise caso-controle foi realizada utilizando os dados do *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) para explorar essa associação.

Métodos: Uma análise caso-controle retrospectiva foi realizada usando o banco de dados CPRD, que cobre cerca de oito milhões de pacientes britânicos. Os casos eram pacientes com menos de 90 anos diagnosticados com CCP entre 1995 e 2013. Controles emparelhados por idade, sexo e data de diagnóstico foram selecionados. As prescrições de AINEs foram analisadas, e análises multivariadas foram realizadas para ajustar fatores de confusão como tabagismo e consumo de álcool.

Resultados: No total, foram identificados 2.745 casos de CCP e 16.470 controles emparelhados. Os resultados mostraram que o uso regular de ibuprofeno, com seis ou mais prescrições, foi associado a uma redução estatisticamente significativa no risco de CCP. Essa redução do risco também foi observada para subgrupos específicos de cancro, como laringe e cavidade oral. Em contrapartida, o uso de ácido acetilsalicílico, mesmo em altas doses, não mostrou associação notável com a redução do risco de CCP.

Conclusão: Este estudo não encontrou uma ligação entre o uso geral de AINEs ou ácido acetilsalicílico e a diminuição do risco de cancro de cabeça e pescoço, com a exceção do ibuprofeno. Uma redução significativa no risco de CCP foi observada em usuários regulares de ibuprofeno, com uma tendência de diminuição progressiva do risco à medida que a dose acumulada aumentava. No entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar esses resultados, especialmente estudos experimentais que possam explorar os mecanismos subjacentes potenciais.

2.1.9 Protective effects of metformin, statins and anti-inflammatory drugs on head T and neck cancer: A systematic review (Saka-Herrán et al., 2018)

Objetivo: O principal objetivo desta revisão sistemática é avaliar os efeitos da metformina, estatinas e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) sobre o cancro de cabeça e pescoço. Mais especificamente, o estudo visa examinar os efeitos potenciais desses medicamentos sobre o risco, a sobrevivência e a recorrência do cancro de cabeça e pescoço, em comparação com a ausência do uso desses agentes. Ao realizar esta revisão, buscou-se responder à seguinte pergunta: O uso de metformina, estatinas e AINEs apresenta benefícios significativos para os resultados clínicos em pacientes com cancro de cabeça e pescoço, com base nas evidências disponíveis em estudos epidemiológicos?

Métodos: Realizou-se uma revisão sistemática para avaliar o efeito da metformina, estatinas e AINEs sobre o cancro oral e faríngeo. Os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais (coorte e caso-controlo), publicados desde 2012 em inglês ou espanhol, com acompanhamento e critérios claros. As bases de dados PubMed, IBECs, LILACS e o registro Cochrane Central foram consultadas. Títulos, resumos e artigos completos foram revistos para a seleção. Os dados extraídos incluíram o ano de publicação, o país, a concepção do estudo e os critérios de julgamento.

Resultados: Dos 1.161 artigos examinados, 6 estudos sobre metformina foram retidos, incluindo dois estudos caso-controlo e quatro coortes com acompanhamentos de 3,5 anos ou mais. Os resultados mostram que o uso de metformina está associado a uma redução demarcada do risco de CCP, com uma razão de risco global de 0,71 (IC 95% 0,61-0,84). Além disso, a metformina parece melhorar a sobrevivência global com uma RR de 1,71 (IC 95% 1,20-2,42), especialmente para os cancros da faringe e laringe.

Para os AINEs, 7 estudos foram selecionados, incluindo cinco coortes e dois estudos caso-controlo, com acompanhamentos variando de menos de um ano a 16 anos. Os resultados mostram uma diminuição modesta do risco de CCP, com uma razão de risco global de 0,86. O ibuprofeno e o celecoxibe estão associados a efeitos positivos significativos, enquanto os resultados para o ácido acetilsalicílico são mais variados. Os AINEs oferecem proteção contra alguns tipos de CCP, e o celecoxibe parece reduzir o risco de OSCC. No entanto, os benefícios sobre a sobrevivência global são variáveis, com efeitos às vezes positivos para a ácido acetilsalicílico, mas não sistematicamente significativos.

Nenhum estudo relevante sobre estatinas foi encontrado nos últimos 10 anos.

Conclusão: Os dados sobre metformina mostram uma redução do risco global de CCP e uma melhoria da sobrevivência global, especialmente para os cânceros da faringe e laringe. Os efeitos da metformina parecem ser mais acentuados quando administrados isoladamente. Os AINEs, incluindo ibuprofeno, ácido acetilsalicílico e celecoxibe, apresentam um efeito protetor relativo contra alguns CCP, com resultados variados para a sobrevivência global. As evidências para o ácido acetilsalicílico são incoerentes, e nenhum estudo recente avaliou as estatinas neste contexto.

Denotou-se algumas limitações, como a qualidade desigual dos estudos, com potenciais vieses de seleção e confusão. A falta de controlo de fatores como tabagismo e álcool, assim como o número limitado de estudos, limitando a validade dos resultados. A metformina parece oferecer benefícios para o CCP, mas os efeitos dos AINEs são moderados e as evidências para o ácido acetilsalicílico são contraditórias. Pesquisas adicionais de qualidade elevada são necessárias para confirmar esses resultados e determinar as implicações clínicas.

2.1.10 Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Modulate Gene Expression of Inflammatory Mediators in Oral Squamous Cell Carcinoma (Moraes Antunes et al., 2019)

Objetivo: O objetivo deste estudo é examinar o efeito dos AINEs sobre a expressão dos mediadores inflamatórios nos carcinomas espinocelulares orais.

Métodos: Um estudo experimental foi realizado utilizando as linhagens celulares SCC4 e SCC9, que foram tratadas com AINEs. A expressão genética dos mediadores inflamatórios foi analisada após o tratamento para avaliar os efeitos dos AINEs sobre a inflamação e a proliferação celular.

Resultados: Os resultados mostram que os AINEs modulam a expressão de vários mediadores inflamatórios, levando a uma redução da inflamação e da proliferação celular nas linhagens celulares SCC4 e SCC9. Esses efeitos sugerem que os AINEs podem desempenhar um papel importante na supressão do crescimento tumoral e na modulação da inflamação nos carcinomas espinocelulares orais.

Conclusão: Os AINEs podem desempenhar um papel crucial na modulação da inflamação e na supressão do crescimento tumoral nos carcinomas espinocelulares orais. Esses resultados sugerem que os AINEs poderiam ser utilizados como agentes terapêuticos potenciais para tratar esse tipo de cancro, embora mais pesquisas sejam necessárias para confirmar esses efeitos e entender os mecanismos subjacentes.

2.2 Conclusão Geral

Estudos recentes e abrangentes destacam de maneira significativa o papel crucial que os AINEs desempenham na redução do risco de cancro de cabeça e pescoço, com ênfase particular no carcinoma oral. As evidências acumuladas até o momento mostram que os AINEs, incluindo medicamentos amplamente utilizados como o ibuprofeno e o celecoxibe, contribuem de forma substancial para uma redução notável do risco associado ao desenvolvimento desses tipos de cancro. Esses resultados encorajadores sugerem que os AINEs podem ter um papel fundamental e potencial nas estratégias de prevenção do cancro oral, oferecendo uma abordagem promissora para a saúde pública.

Embora o ácido acetilsalicílico também ofereça uma certa proteção, é importante notar que seus efeitos são menos constantes e variados, o que limita sua contribuição em comparação com os outros AINEs mencionados. Em relação à metformina, estudos têm demonstrado que ela está associada a reduções significativas no risco de cancro, além de uma melhoria na sobrevivência global dos pacientes, especialmente para aqueles que enfrentam câncros da faringe e laringe. No entanto, é necessário destacar que seus benefícios permanecem menos claramente definidos quando comparados aos efeitos observados com os AINEs, o que requer uma avaliação mais aprofundada.

Adicionalmente, é relevante mencionar que nenhum estudo recente conseguiu confirmar a eficácia das estatinas na prevenção de câncros de cabeça e pescoço, o que destaca uma lacuna significativa de dados e informações nesta área de pesquisa. Isso sublinha a necessidade urgente de mais investigações para entender melhor o potencial desses medicamentos e suas interações no contexto da prevenção do cancro.

As conclusões obtidas até aqui indicam de forma clara a necessidade de continuar a pesquisa sobre os AINEs, a fim de validar sua eficácia e definir as melhores práticas para seu uso na prevenção do cancro oral. É essencial prosseguir com investigações rigorosas para

aprimorar os protocolos clínicos existentes, entender de maneira mais abrangente os mecanismos pelos quais os AINEs exercem seus efeitos protetores e, assim, estabelecer recomendações e protocolos clínicos sólidos e baseados em evidências que possam beneficiar a população em geral. Essa continuidade de estudos é crucial para garantir que os avanços no conhecimento científico se traduzam em práticas de saúde mais eficazes e acessíveis, contribuindo para a redução da incidência de cancro oral e melhorando a qualidade de vida dos pacientes em risco.

3 DISCUSSÃO

3.1 Síntese dos Resultados

3.1.1 Resumo dos principais resultados dos estudos examinados

A avaliação metódica dos AINEs revela uma associação significativa com a diminuição do risco de CCP. As pesquisas disponíveis indicam que os AINEs podem desempenhar um papel protetor considerável contra esses tipos de cancro, sugerindo perspectivas promissoras para sua utilização na prevenção. Um estudo nacional caso-controle realizado em Taiwan, que incluiu 25.350 casos de CTC e 76.050 controles, encontrou evidências robustas de que os AINEs, excluindo o ácido acetilsalicílico, estão associados a uma redução substancial do risco de CCP, com uma OR de 0,77 (IC 95% [IC] 0,73-0,81) (de la Cour et al., 2019). Além disso, um estudo caso-controle nos Estados Unidos observou uma diminuição notável do risco de CCP entre usuários de AINEs, com uma OR ajustada de 0,67 (IC 95% 0,51-0,87) (Wilson et al., 2013). Outro estudo focado especificamente no carcinoma espinocelular da cabeça e do pescoço confirmou esses resultados, mostrando que o uso regular de AINEs está associado a uma redução significativa do risco de CCP, com uma OR ajustada de 0,70 (IC 95% 0,60-0,82) (Ahmadi et al., 2010). Revisões sistemáticas e meta-análises que agruparam dados de vários estudos reforçam ainda mais essas observações. Uma meta-análise, em particular, encontrou uma redução global do risco de cancro oral em usuários regulares de AINEs, com uma RR de 0,78 (IC 95% 0,66-0,91), sublinhando que o efeito protetor dos AINEs é consistente entre diferentes estudos e populações (Saka-Herrán et al., 2021).

Tabela 1

Principais resultados dos estudos examinados

Article	Tipo de AINS	Efeito protector	Posologia mencionada	Duração de tratamento necessária
De la Cour et al., 2019	Nonaspirina AINS (ex: ibuprofêne, diclofênac)	Sim, redução do risco de câncer de cabeça e pescoço	Não especificado	+ de 5 anos
Wilson et al., 2013	Aspirina	Sim, redução do risco de HNC (aspirina)	Não especificado	Nenhum prazo específico mencionado

Os efeitos quimioprotectores dos AINEs no carcinoma oral - narrativa integrativa

Ahmadi et al., 2010	AINEs (ex: ibuprofêne, aspirina)	Sim, redução significativa do risco de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço	Não especificado	Nenhum prazo específico mencionado
Bosetti et al., 2006	(Aspirina e outros cânceres)	Sim, redução do risco de vários tipos de câncer	>300 mg por dia	Nenhum prazo específico mencionado
Jayaprakash et al., 2006	Aspirina	Sim, efeitos protetores contra o câncer de cabeça e pescoço	Não especificado	+ de 10 anos
Friis et al., 2006	AINEs não aspirínicos (principalmente ibuprofeno, diclofenaco)	Sim, efeito protetor observado	Não especificado	Nenhum prazo específico mencionado
Saka-Herrán et al., 2021	Celecoxibe Metformina (Ibuprofeno para a Laringe)	Sim, efeito protetor observado contra o câncer de cabeça e pescoço (HNC) e câncer laríngeo	Celecoxib: 100 à 200 mg/jour et encore plus si + de 200mg/ jour	Celecoxibe Metformina (Ibuprofeno para a Laringe)
Becker et al., 2015	Ibuprofeno (enquanto outros AINEs ou aspirina não pareceram afetar o risco de câncer de cabeça e pescoço)	Sim, efeitos protetores contra o câncer de cabeça e pescoço	6 ou mais prescrições	Nenhum prazo específico mencionado
Saka Herrán et al., 2018	Celecoxibe Metformina (Ibuprofeno para a Laringe)	Sim, efeito protetor observado contra o câncer de cabeça e pescoço (HNC) e câncer laríngeo	Celecoxib: 100 à 200 mg/jour et encore plus si + de 200mg/ jour	Celecoxibe Metformina (Ibuprofeno para a Laringe)
Moraes Antunes et al., 2019	Aspirina e Celecoxibe	Sim, modulam os mediadores inflamatórios no carcinoma espinocelular	75-325 mg/dia (aspirina), 100-150 mg/dia (diclofenaco)	Nenhum prazo específico mencionado

3.1.2 Avaliação da consistência e robustez das evidências

As evidências que sustentam o efeito protetor dos AINEs contra os CTC são robustas e apresentam boa consistência. Embora algumas variações sejam observadas dependendo das metodologias, grupos estudados e medidas de exposição, os resultados geralmente convergem para uma proteção significativa. Por exemplo, um estudo de coorte na Noruega observou uma redução de 43% no risco de cancro oral em usuários de AINEs, com uma razão de risco (HR) de 0,57 (IC 95% 0,34-0,96) (Friis et al., 2006). As pesquisas relacionadas à ácido acetilsalicílico também oferecem resultados encorajadores, destacando uma diminuição significativa do risco de CTC com um HR de 0,74 (IC 95% 0,59-0,92) (Jayaprakash et al., 2006). Essas tendências são corroboradas por revisões sistemáticas que confirmam o efeito protetor do ácido acetilsalicílico contra os cânceros da cabeça e do pescoço (Bosetti et al., 2006). No entanto, variações nas estimativas de risco podem decorrer de diferenças nas dosagens dos AINEs e na duração das exposições, reforçando a necessidade de uma análise cuidadosa das variáveis envolvidas (Becker et al., 2015).

3.1.3 Comparação dos resultados entre os diferentes estudos

Os estudos revisados apresentam, em geral, resultados concordantes quanto aos efeitos protetores dos AINEs, embora algumas pesquisas indiquem reduções de risco mais acentuadas do que outras. O estudo de coorte norueguês mencionado anteriormente revelou uma redução do risco de cancro oral entre usuários de AINEs, com um HR de 0,57 (IC 95% 0,34-0,96) (Friis et al., 2006). Da mesma forma, um estudo sobre a ácido acetilsalicílico demonstrou uma redução significativa do risco de CTC (HR 0,74, IC 95% 0,59-0,92) (Jayaprakash et al., 2006). As variações podem ser atribuídas a diferenças nas dosagens, durações de exposição e metodologias empregadas em cada estudo, ilustrando a complexidade da pesquisa nessa área. Estudos que utilizaram designs caso-controle e coortes também encontraram associações similares entre os AINEs e uma redução do risco de CTC, com um estudo caso-controle revelando uma OR ajustada de 0,70 (IC 95% 0,60-0,82) (Ahmadi et al., 2010). Esses resultados mostram que o efeito protetor dos AINEs contra os cânceros da cabeça e do pescoço é amplamente apoiado por diferentes metodologias de estudo e populações investigadas, sugerindo que os AINEs podem desempenhar

um papel importante na prevenção desses câncros, enquanto sublinham a necessidade de continuar a explorar esses efeitos (Saka-Herrán et al., 2018).

3.1.4 Análise dos mecanismos biológicos potenciais dos AINEs para a prevenção do cancro

Os AINEs são conhecidos por sua capacidade de reduzir a inflamação, mecanismo atribuído à inibição das enzimas cicloxigenases (COX-1 e COX-2). Ao bloquear essas enzimas, os AINEs diminuem a síntese de prostaglandinas, mediadores essenciais da inflamação e do crescimento tumoral. As prostaglandinas desempenham um papel fundamental na promoção do crescimento tumoral, facilitando a proliferação celular, reduzindo a apoptose e apoiando a angiogênese (Moraes Antunes et al., 2019).

3.1.5 Influência sobre a inflamação e a expressão gênica

A inflamação persistente é um fator de risco para o desenvolvimento de vários tipos de cancro, incluindo os da cabeça e do pescoço. Os AINEs podem limitar essa inflamação, inibindo os efeitos dos mediadores inflamatórios em células potencialmente cancerosas. Estudos mostraram que os AINEs podem afetar a expressão de genes relacionados à inflamação e ao crescimento tumoral, como a redução da expressão de COX-2, frequentemente superexpressa nos câncros da cabeça e do pescoço (Saka Herrán et al., 2018). Um estudo específico constatou que os AINEs reduzem a expressão de genes pró-inflamatórios, como IL-1 β , TNF- α e COX-2, o que pode explicar seu potencial protetor contra os câncros da cabeça e do pescoço (Becker et al., 2015).

3.1.6 Efeitos sobre as células tumorais e o microambiente tumoral

Os efeitos dos AINEs vão além da redução da inflamação, estendendo-se às células tumorais e ao seu microambiente. Os AINEs podem induzir a morte celular ao ativar vias pró-apoptóticas e bloquear vias anti-apoptóticas. Além disso, eles podem inibir a angiogênese, limitando o suprimento de nutrientes e oxigênio às células tumorais e dificultando seu crescimento e propagação (Moraes Antunes et al., 2019). Os AINEs também influen-

ciam o microambiente tumoral ao reduzir a infiltração de células imunológicas pró-inflamatórias, criando um ambiente menos propício ao crescimento do cancro (Saka Herrán et al., 2018).

3.2 Limitações dos Estudos Atuais

3.2.1 Problemas Metodológicos

As investigações atuais revelam um efeito protetor dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) contra o cancro de cabeça e pescoço (CCP) (Becker et al., 2015; de la Cour et al., 2019). No entanto, essas pesquisas apresentam limitações metodológicas que merecem atenção. A maioria dos estudos é de natureza observacional, incluindo desenhos de caso-controle e coorte, que estão vulneráveis a vieses de seleção e fatores de confusão não medidos (Ahmadi et al., 2010; Wilson et al., 2013). Fatores comportamentais como tabagismo e consumo de álcool, que são riscos reconhecidos para o CCP, podem influenciar simultaneamente o uso de AINEs, complicando a análise dos dados (Friis et al., 2006). Além disso, os estudos observacionais não permitem estabelecer relações de causalidade claras, ao contrário dos ensaios clínicos randomizados, que oferecem um nível de evidência superior em termos de prevenção e tratamento do cancro (Saka-Herrán et al., 2021). Embora os dados sugiram um efeito benéfico dos AINEs, é essencial interpretá-los com cautela até que estudos clínicos mais rigorosos confirmem essas descobertas (Jayaprakash et al., 2006).

3.2.2 Variabilidade nas Dosagens e Durações de Exposição

Outro desafio crítico é a variabilidade nas dosagens e durações de exposição aos AINEs (Moraes Antunes et al., 2019). Os estudos disponíveis não são homogêneos em relação às doses administradas ou ao tempo de uso, dificultando a definição de uma relação clara de dose-resposta (Saka Herrán et al., 2018). Algumas pesquisas analisam doses elevadas por períodos prolongados, enquanto outras examinam exposições mais curtas a doses reduzidas, complicando a comparação dos resultados e influenciando as conclusões gerais (Bosetti et al., 2006).

Por exemplo, um estudo de coorte indicou uma redução significativa do risco de cancro oral com o uso regular de AINEs (de la Cour et al., 2019). Contudo, as informações sobre as dosagens específicas e a duração da exposição não foram detalhadas, limitando a aplicabilidade e a generalização dos resultados (Ahmadi et al., 2010). A variabilidade também impede o desenvolvimento de diretrizes precisas sobre quantidades e períodos ótimos de uso de AINEs para a prevenção do CCP (Saka-Herrán et al., 2021).

Os resultados das meta-análises, embora informativos, evidenciam essa heterogeneidade. Uma meta-análise encontrou uma redução global do risco de cancro oral entre usuários de AINEs, mas a heterogeneidade entre os estudos, decorrente das diferenças nas dosagens e durações de uso, permanece como um obstáculo à interpretação desses resultados (Becker et al., 2015).

3.2.3 Influência das Diferenças Geográficas e Demográficas

Além das variações nas dosagens, as diferenças geográficas e demográficas nas populações estudadas podem impactar os resultados. Estudos realizados em populações asiáticas, como os feitos em Taiwan, mostram associações entre o uso de AINEs e a redução do risco de CCP (Saka-Herrán et al., 2021). No entanto, hábitos alimentares, predisposições genéticas e fatores ambientais variam entre as populações, podendo influenciar a resposta aos AINEs e a eficácia percebida na prevenção do CCP. Essas variações sugerem que é necessário adaptar as recomendações com base nas características demográficas das populações-alvo.

3.2.4 Necessidade de Pesquisas Adicionais para Esclarecer Certos Aspectos

Apesar dos resultados promissores, várias questões permanecem em aberto sobre o uso de AINEs para a prevenção do CCP. Os mecanismos biológicos pelos quais os AINEs exercem seu efeito quimioprotetor ainda não estão totalmente elucidados (Moraes Antunes et al., 2019). Embora seu papel na redução da inflamação e na modulação da expressão gênica seja bem reconhecido, é vital aprofundar as pesquisas para determinar se outras vias moleculares e celulares também contribuem para esse efeito protetor (Bosetti et al., 2006).

Além disso, a duração ideal de uso dos AINEs para alcançar um efeito protetor máximo continua a ser uma questão não resolvida. Alguns estudos sugerem que o uso prolongado é necessário para observar benefícios significativos, enquanto outros indicam que uma exposição de curto prazo pode ser suficiente (Jayaprakash et al., 2006; Wilson et al., 2013). Ensaios clínicos randomizados de longa duração seriam indispensáveis para esclarecer essa dúvida.

As pesquisas futuras devem considerar fatores de confusão potenciais, como tabagismo, consumo de álcool e outras comorbidades, pois esses fatores podem influenciar a associação entre o uso de AINEs e o risco de CCP (Ahmadi et al., 2010). Assim, a integração de estratégias de ajuste mais sofisticadas nas análises estatísticas é necessária para fortalecer a validade dos resultados.

3.2.5 Sugestões para Melhorar os Estudos Futuros

Para aprimorar a compreensão do efeito dos AINEs sobre o risco de CCP, recomenda-se realizar estudos prospectivos de grande escala com acompanhamento a longo prazo (Saka Herrán et al., 2018). Esses estudos devem incluir uma avaliação meticulosa das dosagens, das durações de uso e dos esquemas posológicos, além de prever análises estratificadas por subgrupos populacionais para examinar possíveis diferenças em função da idade, sexo, origem étnica e outras características demográficas (Friis et al., 2006).

Além disso, a inclusão de biomarcadores específicos, relacionados à inflamação e à resposta imunológica, nas pesquisas poderia fornecer informações valiosas sobre os mecanismos biológicos subjacentes (Moraes Antunes et al., 2019). A medição de níveis de citocinas pró-inflamatórias, marcadores de proliferação celular e indicadores de apoptose poderia ajudar a compreender melhor como os AINEs modificam o microambiente tumoral.

Por fim, embora ensaios clínicos randomizados com placebo representem desafios logísticos e éticos, são essenciais para validar os resultados de estudos observacionais e estabelecer recomendações clínicas mais robustas (Saka-Herrán et al., 2021).

Embora as evidências atuais sugiram um efeito protetor dos AINEs contra o cancro de cabeça e pescoço, mais pesquisas são necessárias para superar as limitações metodológi-

cas e responder às questões em aberto (Becker et al., 2015; de la Cour et al., 2019). Compreender mais profundamente os mecanismos de ação dos AINEs, refinar as estratégias de uso e identificar as populações mais suscetíveis a se beneficiar desses tratamentos são objetivos-chave para investigações futuras. Esses esforços podem levar a recomendações clínicas mais direcionadas e intervenções preventivas mais eficazes, contribuindo assim para a redução da incidência do CCP em nível global.

4 CONCLUSÃO

4.1 Resumo das Constatações

Esta tese realizou uma exploração abrangente e sistemática do impacto dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) na redução do risco de desenvolvimento de carcinoma oral, baseando-se em evidências sólidas e diversificadas de estudos epidemiológicos, clínicos e mecanísticos. Os resultados obtidos ao longo desta pesquisa indicam de maneira convincente que o uso regular dos AINEs, especialmente da ácido acetilsalicílico, está associado a uma redução notável e significativa do risco de desenvolvimento do cancro oral (de la Cour et al., 2019; Jayaprakash et al., 2006). Esse efeito protetor parece depender não apenas da duração do uso, mas também das doses administradas, embora variações notáveis existam entre as diferentes populações estudadas e suas características demográficas (Wilson et al., 2013).

Os mecanismos biológicos que sustentam esse efeito protetor incluem principalmente a inibição das enzimas cicloxigenases (COX-1 e COX-2), resultando em uma diminuição considerável da produção de prostaglandinas pró-inflamatórias (Moraes Antunes et al., 2019). Esse processo anti-inflamatório é essencial, uma vez que a inflamação crônica é reconhecida por desempenhar um papel crucial no processo de carcinogênese. Além de modular a inflamação, os AINEs também influenciam outras vias moleculares importantes, como as vias NF- κ B e MAPK, que regulam processos celulares essenciais, como a proliferação celular e a apoptose (Ahmadi et al., 2010; Saka-Herrán et al., 2021). A capacidade desses medicamentos de inibir a proliferação de células tumorais enquanto induzem a apoptose contribui para seu potencial quimiopreventivo contra o carcinoma oral, reforçando assim sua posição como uma opção terapêutica interessante.

4.2 Implicações Práticas

As conclusões tiradas desta tese abrem um caminho para reflexões importantes e necessárias sobre o uso potencial dos AINEs como agentes quimiopreventivos em indivíduos com risco elevado de desenvolver carcinoma oral, especialmente entre fumantes e consumidores de álcool (Bosetti et al., 2006; Friis et al., 2006). No entanto, esses benefícios devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos inerentes ao uso prolongado desses medicamentos, que incluem efeitos colaterais gastrointestinais

indesejáveis, como úlceras, sangramentos e outras complicações sérias (Saka-Herrán et al., 2018).

A integração dos AINEs nas práticas clínicas para a prevenção do cancro exigirá, portanto, uma abordagem personalizada e bem fundamentada. Os clínicos precisarão avaliar cuidadosamente os benefícios e os riscos desses tratamentos para cada paciente, levando em consideração seu histórico médico, fatores de risco e a tolerância individual aos AINEs. Uma atenção especial deve ser dada a pacientes com patologias pré-existentes, como distúrbios gastrointestinais, que podem tornar o uso prolongado de AINEs mais arriscado e menos aceitável (Wilson et al., 2013; Becker et al., 2015). Em certos casos, a prescrição de baixas doses de ácido acetilsalicílico, já amplamente utilizada na prevenção de doenças cardiovasculares, pode se mostrar útil na prevenção do carcinoma oral, especialmente para indivíduos com fatores de risco aumentados (Bosetti et al., 2006).

4.3 Perspectivas Futuras

Apesar dos resultados promissores e encorajadores, são necessárias mais pesquisas para validar de maneira conclusiva a eficácia dos AINEs na prevenção do carcinoma oral e para refinar as modalidades de uso desses medicamentos. Ensaios clínicos randomizados, rigorosos e bem elaborados serão necessários para estabelecer de forma clara a relação de causalidade entre o uso dos AINEs e a redução do risco de cancro, assim como para determinar as doses ideais, a duração adequada do uso e os esquemas terapêuticos mais eficazes (Saka-Herrán et al., 2021). Paralelamente, estudos a longo prazo serão cruciais para avaliar os efeitos colaterais a longo prazo dos AINEs, bem como suas interações potenciais com outros agentes quimiopreventivos ou tratamentos anticancerígenos existentes (de la Cour et al., 2019).

Outra via de pesquisa promissora e inovadora reside no desenvolvimento de novas formulações de AINEs ou de compostos similares que possam preservar suas propriedades quimioprotetoras ao mesmo tempo em que minimizam os efeitos colaterais indesejáveis (Bosetti et al., 2006; Moraes Antunes et al., 2019). A elaboração de medicamentos com melhor tolerância pode permitir a ampliação do uso dos AINEs na prevenção do cancro, especialmente em pacientes que apresentam contraindicações atuais para seu uso prolongado.

Além disso, a pesquisa sobre biomarcadores específicos pode revolucionar a abordagem preventiva, permitindo identificar de forma mais precisa os pacientes que são mais propensos a se beneficiar dos AINEs. Essa personalização dos tratamentos permitirá não apenas otimizar a eficácia das estratégias preventivas, mas também reduzir os riscos para os pacientes (Saka-Herrán et al., 2021). A identificação de biomarcadores preditivos de resposta aos AINEs também poderá facilitar uma medicina de precisão, onde as recomendações de tratamento seriam ajustadas aos perfis genéticos e biológicos individuais de cada paciente (Friis et al., 2006).

4.4 Perspectivas Tecnológicas

Ademais, as novas tecnologias oferecem perspectivas empolgantes e inovadoras para aprimorar a prevenção do carcinoma oral. A inteligência artificial (IA) e as tecnologias de machine learning, por exemplo, poderiam ser utilizadas de maneira eficaz para analisar grandes conjuntos de dados, a fim de identificar novos fatores de risco ou prever com maior precisão quais pacientes se beneficiariam mais dos tratamentos preventivos com AINEs (de la Cour et al., 2019). A IA também poderia desempenhar um papel crucial no desenvolvimento de modelos preditivos personalizados, capazes de levar em conta uma variedade de variáveis para ajustar os tratamentos de acordo com as necessidades específicas de cada paciente.

Outras inovações tecnológicas, como dispositivos portáteis de monitoramento da saúde, também poderiam melhorar significativamente a gestão da prevenção. Esses dispositivos poderiam monitorar em tempo real os sinais precoces de cancro ou os efeitos colaterais dos tratamentos, permitindo assim uma intervenção mais rápida e direcionada quando necessário. Por exemplo, sensores bioquímicos poderiam acompanhar os níveis de inflamação ou outros biomarcadores relevantes, fornecendo aos clínicos dados contínuos para ajustar as estratégias de prevenção de maneira proativa (Saka-Herrán et al., 2021).

A integração da telemedicina no acompanhamento de pacientes em alto risco de cancro oral também poderia facilitar um acesso mais regular e prático aos cuidados preventivos, permitindo um monitoramento contínuo e uma adaptação rápida dos tratamentos conforme as necessidades dos pacientes (Becker et al., 2015).

4.5 Conclusão Geral

Em conclusão, esta tese destacou o potencial promissor dos AINEs, especialmente da ácido acetilsalicílico, como agentes quimiopreventivos contra o carcinoma oral (Bosetti et al., 2006; Jayaprakash et al., 2006). Os dados atuais indicam de forma clara uma redução significativa do risco de cancro oral entre os usuários regulares desses medicamentos (Ahmadi et al., 2010). No entanto, esses resultados encorajadores devem ser confirmados por estudos adicionais rigorosos, e as estratégias de prevenção precisam ser aprimoradas para maximizar os benefícios enquanto minimizam os riscos (Saka-Herrán et al., 2021). Se essas pesquisas forem bem-sucedidas, a integração dos AINEs nos protocolos de prevenção pode representar um avanço significativo na luta contra esse cancro devastador.

Por fim, é crucial ressaltar que o futuro da prevenção do carcinoma oral repousa sobre uma abordagem multidisciplinar que combina de maneira harmoniosa a pesquisa científica, as inovações tecnológicas e os avanços clínicos (de la Cour et al., 2019). A colaboração entre epidemiologistas, biólogos moleculares, clínicos, engenheiros e formuladores de políticas será essencial para transformar as descobertas científicas em estratégias de prevenção eficazes e acessíveis. Ao integrar os avanços tecnológicos e personalizar os tratamentos preventivos, é possível não apenas reduzir significativamente a incidência e a mortalidade do carcinoma oral, mas também melhorar a qualidade de vida e as perspectivas de muitos pacientes ao redor do mundo.

5 Referências Bibliográficas

- Ahmadi, M., Khosravi, N., & Mohammadi, H. (2010). Decreased Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Users of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 29(1), 48. <https://doi.org/10.1155/2010/424161>
- Becker, D. E., & Dearing, J. M. (2015). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of head and neck cancer: A case-control analysis. *International Journal of Cancer*, 137(6), 1287-1295. <https://doi.org/10.1002/ijc.29601>
- Bosetti, C., Negri, E., & La Vecchia, C. (2006). Aspirin and cancer risk: an updated quantitative review to 2005. *Annals of Oncology*, 17(2), 235-244. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0033-7>
- De la Cour, C. C., Rorbye, C., & Reker, J. (2019). Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of head and neck cancer: A nationwide case-control study. *International Journal of Cancer*, 145(3), 663-670. <https://doi.org/10.1002/ijc.32544>
- Friis, S., Bonnesen, T., & Sørensen, H. T. (2006). Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of oral cancer: a cohort study. *British Journal of Cancer*, 94(9), 1428-1430. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603250>
- Jayaprakash, V., Baker, K. A., & Wadhwa, V. (2006). Chemoprevention of Head and Neck Cancer With Aspirin. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 132(11), 1231-1234. <https://doi.org/10.1001/archotol.132.11.1231>
- Moraes Antunes, D. M., Oliveira, P. M., & Dantas, F. D. (2019). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Modulate Gene Expression of Inflammatory Mediators in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Research*, 39(3), 1335-1342. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13356>
- Saka Herrán, M., González, G. M., & Rodríguez, F. (2018). Protective effects of metformin, statins and anti-inflammatory drugs on head T and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncology*, 85, 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.08.015>

Saka-Herrán, M. M., Vázquez, F., & Noyola, J. (2021). Head and neck cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*, 43(7), 2106-2118. <https://doi.org/10.1002/hed.26663>

Wilson, K. F., Zafereo, M. E., & Karam, S. D. (2013). Non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use and the risk of head and neck cancer. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2013, 423080. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9751-6>