

Informações clínicas

25 de julio de 2022

Resumen de una revisión sistemática de la publicación sobre el uso de dispositivos de presión positiva en las vías respiratorias y el riesgo de cáncer

Introducción

A Philips Respironics contratou especialistas científicos externos para realizar uma revisão sistemática independente da literatura de estudos epidemiológicos para avaliar se o uso de dispositivos de Pressão Positiva de Duplo Nível ou Contínua nas Vias Aéreas (PAP) aumenta o risco de câncer em pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS). Ao investigar essa questão, é importante notar que a AOS em si pode aumentar o risco de câncer,^{1,2} assim como fatores de risco para AOS, como envelhecimento, tabagismo e obesidade.³ Portanto, o ideal é que o risco de câncer seja comparado entre pacientes com AOS que usam ou não dispositivos PAP, com ajuste de fatores de risco relevantes diferentes entre esses grupos.

De acordo com as diretrizes padrão para revisões sistemáticas da literatura,⁴ uma pesquisa foi realizada no PubMed, o banco de dados de literatura biomédica da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA, para identificar estudos com seres humanos até 14 de julho de 2022 que compararam o risco de câncer em locais específicos e em todas as partes entre pacientes com AOS que tenham usado ou não dispositivos PAP.⁵ Após a exclusão de estudos não realizados em humanos, estudos em pacientes com AOS não tratados com terapia PAP, estudos sem grupo de comparação em que não foram usados dispositivos PAP e artigos sem dados originais de pesquisa (por exemplo, revisões, comentários e cartas), foram identificados 13 estudos epidemiológicos relevantes. O desenho, os métodos e os resultados de cada estudo tiveram seu rigor e risco de viés avaliados de acordo com considerações epidemiológicas padrão,⁶ bem como sua relevância para o tema de interesse.

Dois estudos rigorosos não mostram associação estatística entre o uso de dispositivos PAP da Philips Respironics e o risco de câncer

Dois estudos independentes forneceram evidências rigorosas a fim de analisar se o uso de dispositivos PAP da Philips Respironics aumenta o risco de câncer.^{7,8} Um estudo, baseado em Ontário, no Canadá, associou 6.903 pacientes com AOS clinicamente diagnosticados ao registro provincial de câncer para identificar todos os novos diagnósticos de câncer em uma mediana de 7,5 anos de acompanhamento.⁷ O uso de dispositivos PAP de fabricantes específicos foi avaliado com base em informações de um banco de dados de saúde provincial contendo pedidos aprovados de compra de dispositivos PAP. Após o ajuste de múltiplos fatores de risco, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no risco geral de câncer entre usuários de dispositivos PAP da Philips Respironics e entre usuários de dispositivos da ResMed, Fisher & Paykel nem de dispositivos PAP de nenhuma marca.



O outro estudo, baseado na França, relacionou mais de 4.400 pacientes com AOS clinicamente diagnosticada com registros nacionais de alta hospitalar para identificar todos os novos diagnósticos de câncer em um acompanhamento mediano de até 7,2 anos.⁸ O uso de dispositivos PAP de fabricantes específicos, incluindo a adesão diária (monitorada usando dados baixados dos dispositivos), foi avaliado com base na entrega dos dispositivos por uma única empresa de cuidados respiratórios domiciliares. Após o ajuste com base em vários fatores de risco, não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa no risco de câncer geral ou câncer de pulmão entre usuários aderentes de dispositivos PAP da Philips Respironics e usuários aderentes de dispositivos PAP de outras marcas.

Outros 11 estudos fornecem informações mínimas, mas não demonstram maior risco de câncer associado ao uso de dispositivos PAP em geral

Outra análise rigorosa baseada na coorte francesa do estudo de sono não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa no risco de câncer geral ou em um local específico (próstata, cólon, mama, pulmão ou outros locais) entre pacientes com AOS que aderiram ou não a uma terapia PAP em geral.⁹ De outro modo, os dez estudos restantes forneceram poucas informações adicionais sobre a associação entre o uso de dispositivos PAP e o risco de câncer.

Cinco estudos foram considerados insuficientes para responder à pergunta em questão, sobretudo porque não relataram diretamente resultados quantitativos sobre o risco de câncer em usuários de dispositivos PAP em comparação a não usuários. Estão incluídos um estudo prospectivo de coorte com 1.522 residentes de Wisconsin (365 diagnosticados com perturbação na respiração durante o sono) com mortalidade acompanhada¹⁰; um estudo retrospectivo de coorte com 5.427 pacientes com AOS na Espanha com mortalidade por câncer acompanhada¹¹; um estudo retrospectivo de coorte de casos com 1.466 pacientes com AOS (incluindo 328 casos de incidência de câncer) no sistema médico da Universidade de Washington que foram acompanhados com relação à incidência de câncer¹²; e duas análises alternativas da referida coorte canadense do estudo sobre o sono com foco em outras comparações não relacionadas ao uso de dispositivos PAP em comparação com não usuários.^{13,14}

Nesses estudos, em vez de relatar diretamente o risco relativo de câncer em usuários de dispositivos PAP em comparação com não usuários, os autores afirmaram que não foi observada associação estatisticamente significativa entre a prescrição de um dispositivo PAP e o risco de câncer¹²; que uma associação nula entre a gravidade da AOS e o risco de câncer não mudou após a restrição a pacientes sem tratamento com PAP¹³; que uma associação positiva entre a gravidade da AOS e a mortalidade por câncer sofreu aumento após a exclusão de pacientes tratados com PAP, sugerindo uma possível associação inversa (protetora) com a terapia PAP^{10,11}; e que não houve variação entre o risco de câncer entre pacientes com AOS usuários ou não de um dispositivo PAP ou várias intervenções cirúrgicas, em oposição apenas à terapia PAP.¹⁴ Assim, desses cinco estudos, três relataram que não há associação estatística entre o uso de dispositivos PAP e a incidência de câncer^{12,13,14}; e dois indiretamente relataram associação inversa (protetora) entre o uso de dispositivos PAP e a mortalidade por câncer.^{10,11} Nenhum deles sugeriu associação positiva entre a terapia PAP e o aumento do risco de câncer.

Os cinco estudos restantes apresentaram importantes limitações metodológicas ao avaliar a relação entre o uso de dispositivos PAP e o risco de câncer.^{15,16,17,18,19} O primeiro foi um estudo de mortalidade proporcional de óbitos por câncer entre 4.502 pacientes com AOS em uma coorte de estudos do sono na Escócia¹⁵; o segundo foi um estudo de coorte prospectiva espanhol de mortalidade por câncer entre 9.317 pacientes com AOS usando terapia PAP, em comparação com pacientes sem AOS sem terapia PAP¹⁷; um estudo alemão prospectivo de coorte de incidência de câncer entre pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e AOS, comparando pacientes que relataram e não relataram o uso da terapia PAP¹⁸; uma comparação geográfica (ecológica) sueca por grupo entre pacientes com AOS que vivem em municípios em que foram prescritos principalmente dispositivos PAP contendo espuma de poliuretano em comparação com municípios em que foram prescritos principalmente dispositivos PAP sem espuma de poliuretano¹⁹; e uma análise alternativa da coorte francesa de estudos sobre o sono que se concentrou em outras comparações sobre o uso de dispositivos PAP com não usuários.¹⁶

Para analisar o tema desta revisão da literatura, deficiências metodológicas desses cinco estudos incluíram o uso de um grupo de referência de pacientes sem AOS (e sem uso de PAP)¹⁷; análise da mortalidade por câncer em vez de incidência^{15,17}; dependência de informações autorrelatadas e sem validação sobre o uso de PAP¹⁸; dependência de dados agrupados por distrito agrupados sobre padrões de prescrição de dispositivos PAP sem dados individuais sobre pacientes quanto ao uso de PAP¹⁹; estimativa das razões de mortalidade proporcional (com base apenas em óbitos) em vez de riscos relativos¹⁵; perda de acompanhamento da maioria da coorte do estudo¹⁵; e mínimo ou nenhum controle para os principais fatores de risco de câncer.^{15,16,18,19}

Nesses cinco estudos, dois encontraram risco estatística e significativamente menor de mortalidade por câncer geral (bem como menor risco de mortalidade por todas as causas, não há diferença no risco de mortalidade cardiovascular e achados inconsistentes sobre mortalidade respiratória) entre pacientes com AOS tratados com PAP em comparação com o grupo de referência^{15,17}; um encontrou um risco estatística e significativamente maior de incidência global de câncer em pacientes com AOS tratados com PAP do que os não tratados com PAP, sem ajuste para confundidores¹⁶; não houve diferença estatística no risco global de câncer entre pacientes com AOS tratados com PAP e não tratados com PAP com diabetes tipo 2¹⁸; e um não encontrou diferença estatística no risco global de câncer ou câncer de pulmão entre distritos por padrão de prescrição de dispositivos PAP ($\geq 80\%$ vs. $< 10\%$ com espuma de poliuretano) depois de excluir um distrito com taxas de tabagismo conhecidamente mais altas.¹⁹ Este último estudo também relatou uma prescrição mais frequente de medicamentos para alívio respiratório entre pacientes com AOS e doença pulmonar obstrutiva em distritos em que foram prescritos principalmente dispositivos PAP com espuma de poliuretano, mas sem diferença estatística na internação por doença pulmonar obstrutiva entre distritos.

Juntos, os estudos epidemiológicos identificados não demonstraram aumento estatístico do risco de câncer devido ao uso de dispositivos PAP, incluindo dispositivos PAP da Philips Respironics

Em resumo, com base em 13 estudos epidemiológicos identificados a partir de uma revisão sistemática da literatura, não foi estabelecida associação entre o uso de dispositivos PAP, incluindo dispositivos PAP da Philips Respironics, e o risco de câncer em pacientes com AOS. Dois estudos independentes rigorosos não mostraram diferença estatística no risco de câncer entre pacientes com AOS que utilizaram dispositivos PAP da Philips Respironics em comparação com dispositivos PAP de outras marcas^{7,8}

Outros 11 estudos epidemiológicos forneceram poucas informações adicionais sobre essa questão, mas seus resultados geralmente não sugeriram nenhum risco excessivo de câncer associado ao uso de PAP para AOS.⁹⁻¹⁹ A Philips Respironics e especialistas externos continuarão a monitorar estudos recém-publicados sobre o tema.

Limitações

Apenas fontes publicadas identificadas no PubMed foram incluídas nesta revisão sistemática da literatura. Resumos, outros relatórios e dados não publicados não puderam ser sistematicamente pesquisados e, portanto, foram excluídos. Apesar dos esforços de revisão da Philips Respironics e de especialistas externos para identificar todas as fontes relevantes disponíveis usando a estratégia de pesquisa descrita, algumas fontes com informações relevantes podem ter sido negligenciadas. Além disso, fontes relevantes podem não ter sido incluídas na estratégia de pesquisa descrita. A compreensão dos métodos e resultados de cada estudo foi baseada em informações disponibilizadas pelos autores em artigos publicados e revisados por pares. A Philips Respironics e especialistas externos tiveram acesso apenas a dados de estudos fornecidos nos artigos publicados. Suas conclusões são baseadas na literatura epidemiológica publicada atualmente disponível, e pode sofrer atualizações conforme estudos adicionais venham a ser publicados.

Referências

- ¹ Cheng H, Li D. Investigation into the association between obstructive sleep apnea and incidence of all-type cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2021;88:274-281
- ² Cheng L, Guo H, Zhang Z, Yao Y, Yao Q. Obstructive sleep apnea and incidence of malignant tumors: a meta-analysis. *Sleep Med* 2021;84:195-204
- ³ Gozal D, Almendros I, Phipps AI, et al. Sleep apnoea adverse effects on cancer: true, false, or too many confounders? *Int J Mol Sci* 2020;21(22)
- ⁴ Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* 2021;18:e1003583
- ⁵ The following search string was used: *(apnea [title/abstract] OR apnoea [title/abstract] OR "positive airway pressure" [title/abstract]) AND (cancer* [title/abstract] OR carcinoma* [title/abstract] OR adenocarcinoma* [title/abstract] OR sarcoma* [title/abstract] OR malignan* [title/abstract] OR lymphoma* [title/abstract] OR leukemia* [title/abstract] OR melanoma* [title/abstract]) AND (association OR risk OR rate OR ratio OR incidence).*
- ⁶ Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-406
- ⁷ Kendzerska T, Leung RS, Boulos MI, et al. An association between positive airway pressure device manufacturer and incident cancer? a secondary data analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1484-1488
- ⁸ Justeau G, Gerves-Pinquier C, Jouvenot M, et al. Cancer risk in adherent users of polyurethane foam-containing CPAP devices for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2022
- ⁹ Justeau G, Bailly S, Gervès-Pinquier C, et al. Cancer risk in patients with sleep apnoea following adherent 5-year CPAP therapy. *Eur Respir J* 2021.

- ¹⁰ Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:190-194.
- ¹¹ Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Durán-Cantolla J, et al. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med* 2014;15:742-748.
- ¹² Sillah A, Watson NF, Gozal D, Phipps AI. Obstructive sleep apnea severity and subsequent risk for cancer incidence. *Prev Med Rep* 2019;15:100886.
- ¹³ Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ* 2014;186:985-992.
- ¹⁴ Kendzerska T, Povitz M, Leung RS, et al. Obstructive Sleep Apnea and Incident Cancer: A Large Retrospective Multicenter Clinical Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2021;30:295-304.
- ¹⁵ Dodds S, Williams LJ, Roguski A, et al. Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: results from a 30-year prospective cohort study. *ERJ Open Res* 2020;6.
- ¹⁶ Justeau G, Gerves-Pinque C, Le Vaillant M, et al. Association between nocturnal hypoxemia and cancer incidence in patients investigated for OSA: data from a large multicenter French cohort. *Chest* 2020;158:2610-2620.
- ¹⁷ de Batlle J, Bertran S, Turino C, et al. Longitudinal analysis of causes of mortality in continuous positive airway pressure-treated patients at the population level. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:1390-1396.
- ¹⁸ Driendl S, Arzt M, Zimmermann CS, et al. Sleep apnoea and incident malignancy in type 2 diabetes. *ERJ Open Res* 2021;7.
- ¹⁹ Palm A, Grote L, Ekstrom M, Ljunggren M. Health risks related to polyurethan foam degradation in CPAP devices used for sleep apnoea treatment. *Eur Respir J* 2022.