



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Luís Eduardo Teixeira de Macedo

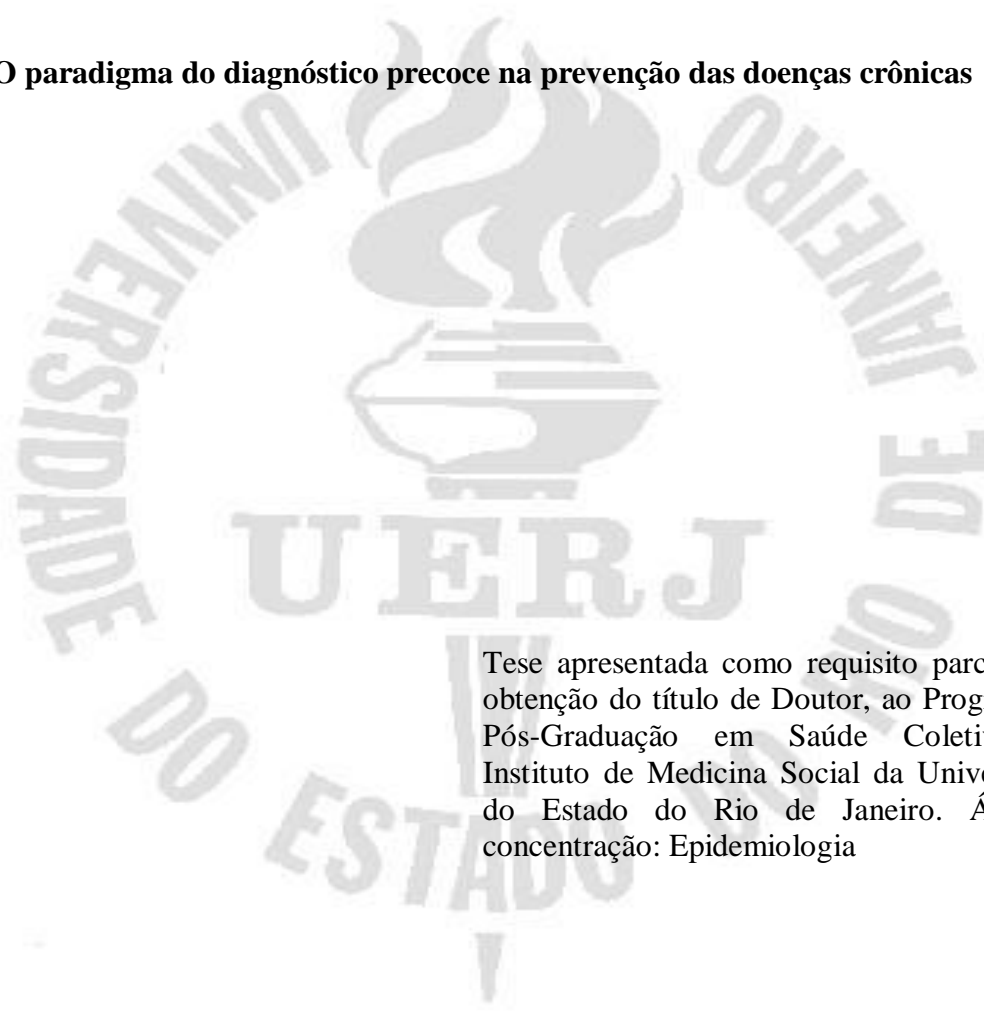
**O paradigma do diagnóstico precoce na prevenção das doenças crônicas**

Rio de Janeiro

2016

Luís Eduardo Teixeira de Macedo

**O paradigma do diagnóstico precoce na prevenção das doenças crônicas**



Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Faerstein

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

M141 Macedo, Luís Eduardo Teixeira de  
O paradigma do diagnóstico precoce na prevenção das  
doenças crônicas / Luís Eduardo Teixeira de Macedo. – 2016.  
167 f.

Orientador: Eduardo Faerstein.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de  
Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Doenças crônicas - Teses. 2. Diagnóstico - Teses. 3.  
Neoplasias da mama – Teses. 4. Coração – Doenças – Teses. I.  
Faerstein, . II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro.  
Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 616-036.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese,  
desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Luís Eduardo Teixeira de Macedo

**O paradigma do diagnóstico precoce na prevenção das doenças crônicas**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia

Aprovada em 29 de Abril de 2016

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Eduardo Faerstein (Orientador)  
Instituto de Medicina Social – UERJ

---

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Dora Chor  
Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca.

---

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Gulnar Azevedo e Silva Mendonça  
Instituto de Medicina Social – UERJ

---

Prof. Dr. Wille Oigman  
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

---

Prof. Dr. Marcio José Martins Alves  
Universidade Federal de Juiz de Fora. Faculdade de Medicina

Rio de Janeiro

2016

## **DEDICATÓRIA**

A todos os Professores que tive ao longo da vida.

Ensinar vale a pena. Ensinar é preciso. Ensinar não é preciso.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Instituto de Medicina Social da UERJ, que tão bem me acolheu, tornando esta tese possível.

Ao meu Orientador, Eduardo Faerstein, por ter jogado ao mar as boias que balizaram minha navegação nesse oceano de dúvidas.

Aos meus pais, de quem fui privado de maior convivência, dada a dedicação aos estudos.

À Martha, por sua doçura.

Aos meus filhos, meu maior estímulo.

Eu quase que nada sei. Mas desconfio de muita coisa

*Riobaldo, João Guimarães Rosa*

O que é a complexidade? A um primeiro olhar, a complexidade é um tecido de constituintes heterogêneas, inseparavelmente associadas: ela coloca o paradoxo do uno e do múltiplo. Num segundo momento, a complexidade é efetivamente o tecido de acontecimentos, ações, interações, retroações, determinações, acasos, que constituem nosso mundo fenomênico. Mas então a complexidade se apresenta com os traços inquietantes do emaranhado, do inextricável, da desordem, da ambiguidade, da incerteza... Por isso o conhecimento necessita ordenar os fenômenos rechaçando a desordem, afastar o incerto, isto é, selecionar os elementos da ordem e da certeza, precisar, clarificar, distinguir, hierarquizar... Mas tais operações, necessárias à inteligibilidade, correm o risco de provocar a cegueira, se elas eliminam os outros aspectos do complexus; e efetivamente, como eu o indiquei, elas nos deixaram cegos

*Edgar Morin*

## RESUMO

MACEDO, Luís Eduardo Teixeira de Macedo. **O paradigma do diagnóstico precoce na prevenção das doenças crônicas**. 2016. 182 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

O objetivo desta tese é identificar e discutir suficiências e insuficiências da estratégia preventiva conhecida como rastreamento – a busca sistemática por casos em uma subpopulação assintomática e de alto risco. E de fazê-lo à luz dos novos conhecimentos e tecnologias trazidos com o século XXI, das necessidades de uma população mais velha, mais urbana e submetida a diferentes estressores, da realidade atual dos sistemas de saúde (mais especificamente do nosso Sistema Único de Saúde) e da disponibilidade finita de recursos para o seu financiamento. O grupo de doenças investigado foi o das Doenças Crônicas Não Transmissíveis – em especial a doença cardiovascular aterosclerótica e o câncer de mama. A tese foi escrita como um ensaio acadêmico a partir de revisão narrativa. A literatura médica tem modificado os limites que definem importantes doenças relacionadas à aterosclerose, com grande impacto no cálculo de suas prevalências. A diminuição dos limites que definem hipercolesterolemia, em relação ao colesterol sérico total, de 240 para 200 mg/dl, somou mais 42.647.000 pessoas ao grupo de doentes (+86%). O diagnóstico e o tratamento deste grupo populacional são chamados de *overdiagnosis* e *overtreatment* – ou sobrediagnóstico e sobretratamento. O uso de equações preditivas pode estar superestimando os riscos cardiovasculares em mais de 150%. Essa estratégia pode ter pouco impacto na redução da carga populacional de doença em fase clínica e pode levar à sobreutilização dos serviços de saúde e, conseqüente, diminuição de sua eficiência. O sobrediagnóstico do câncer de mama em uma população rastreada é de cerca de 11 a 19%. Estima-se ser necessário rastrear 400 mulheres com idade entre 50 e 70 anos, com mamografias bianuais, durante mais de 30 anos, para se evitar 1 morte. Para cada morte por câncer de mama evitada, cerca de 3 casos de sobrediagnóstico serão identificados e tratados. Com o surgimento de novos recursos terapêuticos, nos últimos 40 anos a sobrevida em cinco anos do câncer de mama vem aumentando, chegando a 85% nos países desenvolvidos, e a 60% nos países em desenvolvimento. Esse ganho tira eficiência da estratégia de rastreamento. A assimilação de novas tecnologias diagnósticas ao processo ainda não encontra respaldo na literatura.

Palavras-chave: Rastreamento. Diagnóstico precoce. Doenças crônicas. Doença subclínica. Pré-doença.



## ABSTRACT

MACEDO, Luís Eduardo Teixeira de Macedo. The earliest diagnosis paradigm in the prevention of chronic diseases. 2016. 182 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

The objective of this thesis is to identify and discuss the merits and shortcomings of the preventive strategy known as screening - the systematic search for cases in an asymptomatic high-risk subpopulation. And do this in light of new knowledge and technologies now available in twenty-first century; the needs of an older population, more urban and subjected to different stressors: the current reality of health systems (more specifically of our “Sistema Único de Saúde”) and the finite availability of funds for its financing. The group of diseases investigated was that of Chronic Non Communicable Diseases - especially atherosclerotic cardiovascular disease and lung cancer. The thesis was written as an academic essay based on a narrative review. The medical literature has changed the boundaries that define major diseases related to atherosclerosis, with great impact on the calculation of their prevalence. The decrease of the boundaries that define hypercholesterolemia, in relation to the total serum cholesterol from 240 to 200 mg / dl added over 42,647,000 people to the group of patients (+ 86%). The diagnosis and treatment of this population group is called overdiagnosis and overtreatment. The use of predictive equations may be overestimating the cardiovascular risks in more than 150%. This strategy may have little impact on reducing the disease burden of a population in clinical phase and can lead to over-utilization of health services and thus reduce its efficiency. The overdiagnosis of breast cancer in a screened population is about 11-19%. It is estimated that it's necessary to track 400 women aged from 50 to 70 years of age, with bi-annual mammograms, for more than 30 years to prevent one death. For each breast cancer death prevented, about 3 cases of overdiagnosis will be identified and treated. With the emergence of new therapeutic resources in the last 40 years, the five year survival rate for breast cancer has been increasing, reaching 85% in developed countries and 60% in developing countries. This gain undermines the efficiency of the screening strategy. The assimilation of new diagnostic technologies to this process still haven't been supported by the medical literature.

Keywords: Screening. Early diagnosis. Chronic diseases. Subclinical disease.

Pre-disease.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABI	Índice que correlaciona a Pressão Arterial aferida no braço e no tornozelo
ATP	<i>Adult Treatment Panel</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DCIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
DR <sub>5</sub>	Taxa de detecção aceitando-se 5% de casos falso-positivos
ER+	Câncer de mama com receptores celulares para o estrogênio
HER2/ neu+	Câncer de mama com receptores celulares para a proteína promotora do crescimento HER2/neu
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IDC	Carcinoma ductal infiltrante
ILC	Carcinoma lobular infiltrante
IMT	Índice que correlaciona o espessamento das camadas arteriais íntima e média
IVP	Insuficiência Vascular Periférica
LCIS	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
LDL-C	Colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NNR	Número Necessário para Rastrear
OR <sub>Q 1-5</sub>	Razão de chances no quintil de menor risco
PAD	Doença Arterial Periférica
PNCT	Programa Nacional de Controle do Tabagismo
PNPS	Programa Nacional de Promoção da Saúde
PR+	Câncer de mama com receptores celulares para a progesterona
RRA	Redução do Risco Absoluto

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Distribuição de frequência do colesterol sérico e curva dose-resposta entre a exposição e morte devido a doença coronariana no Estudo de Framingham.....	29
Figura 2 –	Curvas de distribuição de frequência da Pressão Arterial Sistólica em homens que morreram e que não morreram de isquemia miocárdica na coorte do British United Provident Association Study.....	30
Figura 3 –	Esquema simplificado do rastreamento.....	45
Figura 4 –	Detalhamento das possibilidades em um processo de rastreamento.....	49
Quadro 1 –	Exemplos de pré-doença .....	59
Figura 5 –	Escore de Framingham revisado para homens.....	64
Figura 6 –	Escore de Framingham revisado para mulheres.....	65
Quadro 2 –	Taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama, por 100.000 mulheres, em países selecionados, 2012.....	96
Figura 7 –	Taxas de mortalidade por câncer de mama (Brasil 1990-2012).....	97
Quadro 3 –	Tratamento de pacientes nos estadios I, II, III (doença operável) conforme o risco de recorrência .....	113
Quadro 4 –	Tratamento de pacientes nos estadios I, II, III (doença operável) com risco elevado de recorrência .....	114
Figura 8 –	Diferenciais de saúde segundo a posição social.....	120
Tabela 1 –	Probabilidade pré-teste de doença coronária de acordo com a idade, o sexo e as características da dor precordial .....	135

Quadro 5 – Síntese das principais características das novas Diretrizes nacionais e internacionais sobre o colesterol e a doença aterosclerótica .....	162
Figura 9 – Sequência de eventos na fisiopatologia da doença cardiovascular aterosclerótica .....	166

## SUMÁRIO

	<b>CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....</b>	<b>13</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
1.1	<b>As transições demográfica e epidemiológica .....</b>	<b>17</b>
1.2	<b>A epidemia de Doenças Crônicas Não Transmissíveis .....</b>	<b>21</b>
1.3	<b>Os fatores de risco .....</b>	<b>27</b>
1.4	<b>Fator de risco e doença .....</b>	<b>29</b>
1.5	<b>Risco individual, risco populacional e prevenção em saúde .....</b>	<b>31</b>
1.6	<b>A possibilidade de compressão da curva de morbidade e senescência ...</b>	<b>40</b>
1.7	<b>O rastreamento .....</b>	<b>42</b>
1.8	<b>Suficiências e insuficiências do diagnóstico precoce .....</b>	<b>52</b>
<b>2</b>	<b>A DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA .....</b>	<b>60</b>
2.1	<b>A doença aterosclerótica .....</b>	<b>60</b>
2.2	<b>Os fatores de risco .....</b>	<b>62</b>
2.3	<b>A predição e estratificação de risco .....</b>	<b>63</b>
2.4	<b>A proposta de identificação da pré-doença e da aterosclerose subclínica .....</b>	<b>68</b>
2.5	<b>A ocorrência de casos em indivíduos que não são de alto risco .....</b>	<b>72</b>
2.6	<b>Sobrediagnóstico e sobretratamento .....</b>	<b>74</b>

3	<b>O CÂNCER DE MAMA</b> .....	78
3.1	<b>O câncer</b> .....	78
3.2	<b>O rastreamento do câncer</b> .....	82
3.3	<b>O câncer de mama</b> .....	86
3.4	<b>O câncer de mama no Brasil</b> .....	94
3.5	<b>O rastreamento do câncer de mama</b> .....	97
3.6	<b>Novas tecnologias diagnósticas propostas para o rastreamento do câncer de mama</b> .....	105
3.6.1	<u>Mamografia digital</u> .....	105
3.6.2	<u>Ressonância Nuclear Magnética (RNM)</u> .....	105
3.6.2	<u>Ultrassonografia mamária</u> .....	107
3.7	<b>O tratamento da doença em fase clínica</b> .....	108
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	118
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	142
	<b>APÊNDICES</b> .....	158
	<b>APÊNDICE A</b> – O colesterol e a prevenção de eventos ateroscleróticos: limites de uma nova fronteira .....	159
	<b>APÊNDICE B</b> – Rastreamento do câncer de mama no século XXI: um paradigma em transição? .....	170

## CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Esta tese parte do pressuposto de que a busca por alterações orgânicas – genéticas, moleculares, celulares, histológicas, metabólicas ou funcionais –, em algum momento da história natural das doenças crônicas onde o horizonte clínico ainda não foi atingido, se constituiu, ao longo do tempo, em estratégia de prevenção das mais assimiladas. Sendo assim, é bem-vinda a oportunidade de rever a sua lógica subjacente. O autor se propõe a identificar e discutir suficiências e insuficiências desta prática - formalmente proposta ainda na década de 1960. E de fazê-lo à luz dos novos conhecimentos e tecnologias trazidos com o século XXI, das necessidades de uma população mais velha, mais urbana e submetida a diferentes estressores, da realidade atual dos sistemas de saúde (mais especificamente do nosso Sistema Único de Saúde) e da disponibilidade finita de recursos para o seu financiamento.

Foi feita a opção de usar a revisão crítica - ou narrativa - como recurso para a obtenção de um substrato ao texto, escrito sob a forma de ensaio acadêmico. Entendo que a revisão sistemática não seria adequada ao desenvolvimento da tese, dado não se tratar da discussão de um problema de pesquisa único e específico e, conseqüentemente, da impossibilidade de se formular uma hipótese também única. A modalidade narrativa, por permitir uma revisão mais ampla, foi apropriada para a identificação e apresentação de conceitos, ideias e teorias sobre as quais se deram as análises críticas e o desenvolvimento do assunto, permitindo tanto a sua interligação e contextualização quanto o atingimento das fronteiras de seu “estado da arte”. Nosso propósito foi identificar aspectos relativos ao diagnóstico precoce, de indivíduos assintomáticos, que julgamos merecer análise, dado o potencial que sua discussão traz para a mudança de concepções e práticas, clínicas e de Saúde Pública. Entendemos que a escolha metodológica que foi feita não diminui nem a relevância nem a utilidade do presente trabalho. Ao contrário, permite a sua existência.

Os representantes do grupo das Doenças Crônicas e Não Transmissíveis (DCNT) escolhidos como objetos das análises foram a doença cardiovascular aterosclerótica e o câncer de mama. Mas raciocínio semelhante poderá ser expandido para outras doenças do grupo como a obesidade, o diabetes mellitus, a osteoporose e o câncer de próstata, por exemplo.

A apresentação deste trabalho segue a recomendação do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Medicina Social (IMS) da Universidade do Estado do Rio de

Janeiro (UERJ) de incluir no corpo da tese pelo menos dois manuscritos a serem enviados para publicação. Desta forma, este volume será dividido em seis partes: 1 – Apresentação; 2 – Introdução e Justificativa; 3 - A Doença Cardiovascular Aterosclerótica; 4 – O câncer de mama; 5 – Artigos; 6 – Discussão.

Ao escolhermos escrever uma tese de doutorado sobre a prevenção de doenças crônicas e, mais especificamente, discutir o paradigma do diagnóstico precoce, pretendemos colaborar com novas ideias e concepções e ir ao encontro do Plano de Enfrentamento de DCNT do Ministério da Saúde, que tem por objetivo promover o desenvolvimento e a implementação de políticas públicas efetivas, integradas, sustentáveis e baseadas em evidências para a prevenção e o controle das DCNT e seus fatores de risco e fortalecer os serviços de saúde voltados às doenças crônicas.

Mas por que um ensaio?

Para Montaigne, a arte de ensaiar seria o exercício livre do pensamento, com uma voz que traz, necessariamente, as marcas de uma liberdade argumentativa (FIGUEIREDO, 2012). Acreditando que todos os conceitos já estão concretizados pela linguagem em que se encontram, o ensaio parte dessas significações e, por ser ele próprio linguagem, leva-as adiante. Auxilia o relacionamento da linguagem com os conceitos, acolhendo-os na reflexão (ADORNO, 1994).

O ensaio percebe que a exigência de definições estritas elimina aspectos outros, ocultos ou perigosos, das coisas que vivem nos conceitos. Assim, procura por uma interação dos conceitos no processo da experiência intelectual, de forma que o pensamento não avance em um sentido único. Em vez disso, os vários momentos se entrelaçam como num tapete. Da densidade dessa tessitura depende a fecundidade dos pensamentos. Todos os seus conceitos devem ser expostos de modo a carregar os outros, cada conceito deve ser articulado por suas configurações com os demais, reunidos em um todo legível (ADORNO, 1994).

É um estilo que busca ver os pontos cegos de seus objetos. Quer desencavar, com os conceitos, aquilo que não cabe em conceitos. Ou aquilo que, através das contradições em que os conceitos se enredam, acaba revelando que a rede de objetividade desses conceitos é meramente um arranjo subjetivo. É por isso que a lei mais profunda do ensaio é a heresia.

Apenas a infração à ortodoxia do pensamento torna visível, na coisa, aquilo que a finalidade objetiva da ortodoxia procurava, secretamente, manter invisível (ADORNO, 1994).

Procede, por assim dizer, metodicamente sem método. Mantém o método como problema, sem nunca o ter como suposto. Uma vez fossilizado, o método é uma figura linear,



retilínea. O ensaio, no entanto, seria uma figura de caminho sinuoso, um caminho que se adapta aos acidentes do terreno. O caminho linear, retilíneo, é o caminho daquele que sabe previamente aonde vai, e traça, entre ele e seu objeto, a linha mais curta, mesmo que para realizá-la tenha que passar por cima de montanhas e rios. O método tem a forma de uma estrada ou via férrea que ignora a terra. O ensaísta, ao contrário, prefere o caminho sinuoso, o que se adapta aos acidentes do terreno. O ensaio é, também, sem dúvida, uma figura do caminho da exploração, do caminho que se abre ao tempo em que se caminha. Como nos versos de Antônio Machado: "caminhante, não há caminho, senão estrelas no mar. Caminhante, não há caminho, o caminho se faz ao caminhar" (LARROSA, 2003, p 112).

Sua forma é a de comentário de texto. Assim, o ensaio garante um chão para os seus pés. O ensaio necessita de um texto pré-existente, não para ser examinado, mas para ter um solo onde correr. Sua forma é orgânica, e não mecânica ou arquitetônica. Se situa, de entrada, no complexo (LARROSA, 2003).

O ensaio pode apresentar, entre outras, as seguintes características (PAVIANI, 2009):

- a) É um estudo, uma investigação, uma reflexão. O ensaio parece conter em suas entranhas o caráter de provisoriedade, de proposta, de algo que não possui a pretensão de acabamento. A palavra ensaio parece indicar essa condição;
- b) É um estudo formalmente desenvolvido, dentro de padrões mais ou menos formais; mais flexível que um tratado, por exemplo. Mesmo que seu estilo se aproxime do literário, o ensaio é elaborado, isto é, não é espontâneo nem caótico, mas formalmente apresentado a partir de determinados padrões;
- c) A exposição do assunto deve ser lógica, mesmo adotando o estilo livre;
- d) Apesar da diversidade de modos de apresentação, tem algo em comum a eles que é o rigor de argumentação, de demonstração. O rigor, que não se confunde com a exatidão, é característica indispensável do verdadeiro ensaio;
- e) O rigor típico do ensaio aparece aliado, quase sempre, ao estilo de interpretação e de julgamento pessoal. Sem ser subjetivo, o ensaio não abole o espaço da subjetividade como pretende fazer o tratado ou o artigo científico;

- f) O rigor, a interpretação e o julgamento pessoal do autor pressupõem que haja maior liberdade de expressão, liberdade que a maioria dos gêneros não possuem;
- g) Requer, tendo em vista esse conjunto de características, que o autor tenha informação cultural e maturidade intelectual. Nesse sentido, é um gênero difícil de elaborar, pois, a liberdade de estilo, de ritmo, de expressão, exige sutileza e equilíbrio.

Existem diferentes tipos de ensaio, de acordo com as demandas e necessidades do espaço da enunciação onde são produzidos os discursos. A formalidade e o rigor da academia, por exemplo, nos levam a pensar na rigidez textual, sugerindo o ensaio formal ou acadêmico. No ensaio acadêmico, é desejável que haja o desenvolvimento de um ponto de vista acerca de um tema, uma tomada de posição definida e a expressão dos pensamentos com certa originalidade. O ensaio deve deixar clara a posição do ensaísta como o sujeito que tem as reflexões pessoais, mas isso não o exime de citar as fontes – que já foram pesquisadas – e de sugerir de forma direta, indireta ou ainda nas entrelinhas textuais, as ideias de outros autores sobre o tema, formando um diálogo teórico interessante e criativo. O ensaio deve conter uma estrutura típica, que engloba introdução, fundamentação e conclusão. Na conclusão, coloca-se o ponto principal abordado no ensaio, de modo que revele a opinião do ensaísta sobre o assunto (FIGUEIREDO, 2012).

O ensaio obriga a pensar a coisa, desde o primeiro passo, em tantos níveis distintos quantos nela existirem. Pode ou não se utilizar da razão corrente, mas nunca se associa a ela como ato de conformismo. A razão corrente não deve ser um meio apenas para construir logicidades ou estruturações sedimentadas da consciência. Precisa ser ponto de partida para novos entendimentos da realidade do objeto. O ensaio é, então, a transcendência do óbvio, de tudo o que tende a tornar-se senso comum, pensamento corrente (MENEGETTI, 2012).

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 As transições demográfica e epidemiológica

Após identificar limitações na teoria de transição demográfica e reconhecer a necessidade de uma melhor compreensão das dinâmicas populacionais Abdel R. Omram desenvolveu a teoria de transição epidemiológica. Sua perspectiva era relacionar padrões de mortalidade a tendências demográficas e socioeconômicas através do desenvolvimento de modelos que considerassem o perfil de morbimortalidade das populações (OMRAN, 1971).

A teoria correlaciona modificações nos padrões de saúde e de doença e suas determinações - e também consequências - demográfica, econômica e sociológica. Estágios sucessivos de transição epidemiológica foram descritos. Primeiro a era da pestilência e da fome, onde alta mortalidade impedia crescimentos populacionais e a expectativa de vida ao nascer oscilava entre 20 e 40 anos. Nesta era, na Inglaterra de meados do século XVII, três quartos de todas as mortes eram atribuídas às doenças infecciosas, desnutrição ou complicações da maternidade, enquanto as doenças cardiovasculares e o câncer respondiam por menos de 6% deste total. Depois, o retrocesso das pandemias, com um declínio progressivo da mortalidade, decorrente de epidemias menos frequentes, que determinava algum crescimento populacional e expectativa de vida ao nascer entre 30 e 50 anos. E, por fim, a era das doenças então chamadas de degenerativas e daquelas causadas pela ação do homem, onde a mortalidade seguiu em declínio até se estabilizar em patamares baixos, o que permitiu que a expectativa de vida ao nascer ultrapassasse os 50 anos. Foi durante este estágio que a fertilidade se tornou um fator crucial no crescimento populacional.

A teoria da transição epidemiológica começa com a premissa de que a mortalidade é um fator fundamental nas dinâmicas populacionais. Não considerando a influência que as migrações podem impor, observamos que nas populações animais e nas populações humanas pré-modernas ocorreram variações cíclicas em seu tamanho, sempre devidas a variações das taxas de fertilidade e de mortalidade. A expectativa de vida ao nascer era de cerca de 18 anos na Grécia antiga, de 22 anos na Roma cristã, de 26 anos em Genebra no século XVII e de 34 no século XVIII. Com expectativas tão restritas, as populações destes períodos eram tipicamente jovens e o crescimento populacional era pequeno e lento, ao longo dos ciclos.

Nenhuma redução significativa e sustentada da mortalidade foi observada, em nenhum país, antes de meados do século XVIII, quando então o crescimento começou de forma exponencial.

Durante a transição epidemiológica as mudanças mais profundas nas taxas de mortalidade se deram entre as crianças e as mulheres jovens, na adolescência e período reprodutivo, provavelmente porque a vulnerabilidade destes grupos às doenças infecciosas e deficiências nutricionais era relativamente maior. O aumento na probabilidade de uma mulher sobreviver ao período reprodutivo ocasionou incremento também das taxas de fertilidade nos estágios iniciais da transição, mas esta tendência depois foi inibida pela maior sobrevivência de crianças e jovens.

O padrão de adoecimento se modificou marcadamente na medida em que a expectativa de vida aumentou. O entendimento das causas da transição entre estes padrões de morbidade não é simples, mas alguns de seus principais determinantes podem ser identificados. Os determinantes ecobiológicos se referem a modificações no complexo balanço entre características do próprio agente causador de doenças, de características pertinentes ao ambiente e que lhe conferem maior ou menor hostilidade, e àquelas próprias ao hospedeiro e a sua resistência natural. Os determinantes socioeconômicos, políticos e culturais incluem o modo de vida, hábitos de saúde, de higiene e de nutrição. Por fim, os determinantes médicos e de saúde pública se referem a medidas preventivas e curativas específicas de combate às doenças, tais como a imunização e o desenvolvimento de medicamentos.

Três modelos de transição epidemiológica foram descritos: um modelo clássico, ou modelo do mundo ocidental; um modelo de transição acelerada; e o modelo de transição atrasada, ou modelo contemporâneo. Os determinantes médicos e de saúde pública exerceram influência mais marcante nos modelos de transição epidemiológica acelerados e nos contemporâneos, dos países em desenvolvimento, enquanto a transição observada nos países desenvolvidos foi devida predominantemente aos avanços obtidos na área social.

O primeiro modelo descreve a transição gradual e progressiva que teve lugar na maioria dos países da Europa ocidental, e que ocorreu paralela aos processos de modernização de suas sociedades, de um cenário de alta mortalidade e alta fertilidade para outro de taxas mais baixas. Após um estágio de pestilência e fome que prevaleceu durante os períodos pré-modernos e modernos iniciais, se seguiu, primeiro, um período de declínio gradual e instável da mortalidade, que deu lugar a um declínio mais sustentado na virada do século XIX para o século XX, época em que as taxas de fertilidade também começavam a baixar.

O segundo descreve um padrão que ocorreu mais notadamente no Japão. Se diferencia do anterior porque a redução das taxas de mortalidade e a transição para a era das doenças degenerativas e daquelas decorrentes das ações do homem se deram em um período de transição muito mais curto, onde simultaneamente também se pôde observar aumento da sobrevivência tanto das crianças menores de 15 anos quanto das mulheres.

O último modelo remete a uma mudança relativamente recente, e muitas vezes ainda incompleta, que ocorre na maioria dos países em desenvolvimento. Redução mais substancial da mortalidade e da fertilidade nestes países só foi observada a partir da segunda guerra mundial. As ações de saúde pública têm papel de destaque nos motivos desta ocorrência, cujos programas obtiveram êxito significativo na redução da mortalidade, mas sem abaixar também as taxas de fertilidade, o que ocasionou muitas vezes a chamada “explosão populacional” e levou muitos destes países a propor políticas de controle da natalidade. Apesar de também ter acontecido, a redução na mortalidade de crianças, de jovens e das mulheres foi menos evidente do que o observado nos países desenvolvidos. Se aplica a muitos países da América Latina, da África e da Ásia, mas com diferenças que justificam o desenvolvimento futuro de submodelos.

A transição demográfica brasileira (VASCONCELOS; GOMES, 2012) teve início no começo da década de 1950, quando a população do país era de pouco mais de 50 milhões de habitantes e a expectativa de vida ao nascer era de 45 anos. À época, e durante a década seguinte, se observou queda sustentada da mortalidade, descenso da mortalidade infantil e aumento da expectativa de vida ao nascer. Combinado com a manutenção em níveis elevados da fecundidade e da natalidade, observou-se taxas de crescimento populacional anual em torno de 3%. A população era predominantemente jovem, com mediana da idade igual a 18 anos e com menos de 5% da população com 60 anos ou mais. A partir de 1970 as mudanças se acentuam, evidenciando-se além da manutenção da queda da mortalidade e da mortalidade infantil, descenso também da fecundidade e da natalidade. Em 1980 a população era de 120 milhões de pessoas, com expectativa de vida ao nascer de 63 anos. O tamanho populacional mais que dobrou em apenas três décadas. Mas a taxa de crescimento populacional já começava a reduzir – 2,5% entre 1970 e 1980, e 1,9% na década seguinte. Em 2010 já éramos mais de 190 milhões de pessoas, com expectativa de vida ao nascer maior do que 73 anos, mas em contrapartida apenas 1 em cada 4 brasileiros tinha menos do que 15 anos e 10,8% da população tinha 60 anos ou mais.

As alterações demográficas descritas não ocorreram simultaneamente e nem homogeneamente em todas as regiões do Brasil, tendo sido mais tardias nas regiões norte e nordeste. Ainda que em ritmos diferentes, todas as regiões alcançaram redução importante da mortalidade infantil, com queda maior do que 70% entre 1980 e 2010. Isto tudo ocorreu em paralelo a um processo de urbanização da população brasileira - em 1970 metade dos habitantes ainda se situava nas áreas rurais e, em 2010, 84% já residia em área urbana.

Uma das formas de correlacionar transição demográfica e transição epidemiológica pode se dar pela observação de que, a princípio, o descenso da mortalidade foi mais evidente na população mais jovem e devida a uma redução da letalidade das doenças infecciosas. Assim, com maior expectativa de vida, os indivíduos ficaram expostos aos riscos das doenças crônicas por mais tempo, o que terminou em aumento na prevalência deste grupo de morbidades<sup>3</sup>.

Corroborando impressão anterior de Abdel Omram, que ao descrever o modelo de transição epidemiológica contemporâneo, ou atrasado, identificou que ele se aplicava a muitos países da América Latina, da África e da Ásia, mas com diferenças que justificavam o desenvolvimento futuro de submodelos, observa-se que a transição no Brasil tem acontecido de forma diferente ao ocorrido no Chile, Cuba e Costa Rica. Aqui o fenômeno tem sido prolongado, criando um contexto onde alta prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), em uma população que experimenta rápido envelhecimento, coexiste com alta ocorrência de doenças infecciosas, quer endêmicas como tuberculose, malária e hanseníase, quer reintroduzidas como a dengue. As chamadas causas externas, decorrentes de violência e de acidentes, também são responsáveis por uma perda importante de DALY (*Disability Adjusted Life Years*) - soma dos anos perdidos por morte prematura aos anos vividos com incapacidades, ajustados ao peso de sua severidade. Acrescentando complexidade ao cenário aparecem ainda os transtornos mentais, e mais notadamente a depressão, que responderam no estudo a 10,8% da perda de DALY, em ambos os sexos (SCHRAMM et al., 2004).

## 1.2 A epidemia de doenças crônicas não transmissíveis

A história epistemológica da expressão Doença Crônica Não Transmissível (DCNT) mostra que, inicialmente, elas foram chamadas de doenças degenerativas, como está posto no trabalho de Omram (1971), mas esta denominação perdeu significado na medida em que se conhecia melhor suas fisiopatologias e se observava que, na verdade, não eram decorrentes nem do desgaste do uso, nem do envelhecimento, e também de nenhuma degeneração. Não estamos destinados a desenvolver uma doença qualquer deste grupo só porque envelhecemos, da mesma forma que elas podem incidir igualmente em pessoas jovens e com pouco desgaste orgânico. Posteriormente passaram a ser conhecidas apenas como doenças crônicas, optando-se por um adjetivo referente ao tempo, ou seja, à longa duração das doenças do grupo. Dadas as diferenças de suas naturezas, logo se fez necessária a separação das doenças crônicas transmissíveis, como hanseníase, tuberculose e AIDS, daquelas não transmissíveis como as doenças cardiovasculares, o câncer, as artrites e as bronquites crônicas, por exemplo. A denominação atual é consagrada pela literatura e pelo uso, mas mantém insuficiências, visto que é conhecida a coexistência de infecções crônicas e transmissíveis que acabam por determinar a ocorrência de doença não transmissível. A hepatite crônica pelo vírus B e o hepatocarcinoma, e a infecção pelo papilomavírus humano e o câncer de colo de útero são exemplos clássicos desta situação, que também pode ser observada em relações de menor força de associação como a infecção por *Mycoplasma* e a doença aterosclerótica.

Além de altas taxas de prevalência, as Doenças Crônicas Não Transmissíveis também respondem por boa parte da mortalidade mundial. Em 2008 responderam por 63% do total, com destaque para as doenças cardiovasculares, o câncer, as doenças respiratórias crônicas e o diabetes. Os países de baixa e média renda concentraram 80% destas mortes, e 29% destas afetam adultos com menos de 60 anos, enquanto que aos países de alta renda cabe não só a minoria das mortes devidas às DCNT – 20% - mas também se concentram majoritariamente em uma população mais velha – 87% do total acontece em indivíduos com 60 anos ou mais (DUNCAN et al., 2012).

Não se trata de um grupo de doenças associadas à riqueza, visto que 80 % das mortes determinadas pelas DCNT acontecem em países de renda baixa ou média. Tampouco sua ocorrência se restringe às faixas etárias mais avançadas, sendo que metade dessas mortes

acometem indivíduos com menos de 70 anos, e um quarto delas em pessoas com idade inferior

a 60 anos. O estilo de vida insalubre e a exposição a fatores de risco não dependem apenas de escolhas individuais, mas estão fortemente associados à exposição a um contexto social desfavorável (OMS, 2005).

Até o ano 2020, 25% da população norte-americana estará acometida por pelo menos uma condição crônica desse grupo de patologias. Até lá os custos diretos com tratamento devem ultrapassar US\$ 1 trilhão. Indivíduos portadores de DCNT tem maior probabilidade de sofrer de prejuízos na capacidade e no desempenho funcional. Nesse grupo populacional a interrupção das atividades escolares e laborativas é o dobro daquela observada no grupo que tem apenas a doença, mas sem prejuízos no desempenho funcional. O gasto anual per capita com saúde aumenta conforme a presença de uma, duas, três ou quatro comorbidades: US\$ 1900, US\$ 3400, US\$ 5600 e US\$ 8900, respectivamente (Medical Expenditure Panel Survey).

No Brasil, no ano de 2009, as DCNT foram responsáveis por uma proporção maior de óbitos do que o observado no restante do mundo - 72,4% do total - mas seguindo o mesmo padrão de destaque para as doenças cardiovasculares, o câncer, as doenças respiratórias crônicas e o diabetes, que responderam por 80,7% destas. Em 1998 respondiam por 66% das perdas de DALY (soma dos anos perdidos por morte prematura aos anos vividos com incapacidades, ajustados ao peso de sua severidade) (DUNCAN et al. 2012).

As doenças do aparelho circulatório compreendem um espectro amplo de síndromes clínicas que têm nas doenças relacionadas à aterosclerose a sua principal manifestação, se apresentando como doença arterial coronariana, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica (BRASIL, 2006).

Com uma população de cerca de 300 milhões de habitantes, a cada ano cerca de 700 mil norte-americanos sofrem um primeiro evento coronariano e outros 500 mil têm um evento recorrente (TOTH, 2008). Nos Estados Unidos da América as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte e são responsáveis por 17% dos gastos com saúde. A *American Heart Association* projeta que, comparado a 2010, nas próximas duas décadas ocorrerá um aumento de 10% na prevalência da hipertensão arterial (27 milhões de novos casos), 17% na de doença coronariana (8 milhões de novos casos), e 25% na de acidente vascular cerebral e de insuficiência cardíaca - 4 e 3 milhões de novos casos, respectivamente. A projeção sugere que em 2030 mais de 40% da população americana estará acometida por algum tipo de DCV (HEIDENREICH, 2011).



No Brasil, as DCV também são a principal causa de morte. Dados uniformemente padronizados pela OMS mostram que a mortalidade atribuível às doenças cardiovasculares no Brasil foi de 286 mortes por 100.000 pessoas em 2004. Entre os países sul-americanos somente Guiana e Suriname apresentam taxas maiores. Para fins de comparação, as taxas foram de 207 por 100.000 na Argentina, 209 por 100.000 na Venezuela e 160 por 100.000 no Chile. A taxa do Brasil foi maior, também, do que a relatada pelo Reino Unido - 175 por 100.000, e por Portugal - 200 por 100.000. Apesar disso, a mortalidade atribuível às DCV no Brasil diminuiu 31% entre 1996 e 2007. Perdas de força de trabalho e diminuição das poupanças familiares resultantes do diabetes, das doenças cardíacas e dos acidentes vasculares cerebrais entre 2006 e 2015 custarão à economia brasileira cerca de US\$ 4,18 bilhões (SCHIMIDT et al., 2011).

A doença cerebrovascular foi responsável por mais óbitos que a doença coronária nos últimos 40 anos, um fato que diferencia nosso país dos demais no Hemisfério Ocidental, com exceção do observado em Portugal. Observa-se um nítido gradiente de distribuição geográfica Norte-Sul (de Belém a Porto Alegre) na predominância das doenças cerebrovasculares sobre as coronárias. Na década de 80, as taxas de mortalidade precoce (45 aos 64 anos) pela doença cerebrovascular, nas principais cidades brasileiras, eram extremamente elevadas quando comparadas às obtidas em alguns países selecionados. No entanto, foi observada tendência declinante dessa mortalidade durante as décadas de 80 e 90. Esses fatos indicam que a doença cerebrovascular representa importante causa de morte entre os brasileiros, apesar da tendência declinante das taxas, correspondendo, provavelmente, à prevalência elevada de hipertensão arterial e a níveis médios elevados de pressão arterial (LOTUFO, 2000).

A Organização Mundial de Saúde estimou a ocorrência de 14 milhões de novos casos de câncer em 2012, e de 8,2 milhões de mortes relacionadas à doença. Para as próximas duas décadas é esperado um aumento de 70% no número de novos casos - 22 milhões em 2032. Cerca de um terço das mortes relacionadas ao câncer são decorrentes de cinco fatores, hábitos e comportamentos de risco: fumo, consumo excessivo do álcool, consumo insuficiente de frutas e vegetais, inatividade física e obesidade. O fumo é associado a 20% do total de mortes por câncer. Nos países de baixa e média renda 20% das mortes por câncer estão associadas a infecções virais crônicas como a hepatite B e C, e o papilomavírus humano. Cerca de 30% das mortes por câncer poderiam ser evitadas se evitando ou modificando situações de risco. Mais de 60% do total mundial de novos casos e de 70% do total de mortes ocorre na África, Ásia e Américas Central e do Sul (OMS, 2015).

Entre os homens os sítios de origem mais comum são o pulmão, a próstata, o cólon e o reto, o estômago e o fígado, e entre as mulheres a mama, o cólon e o reto, o pulmão, o colo do útero e o estômago. Dentre os 8,2 milhões de mortes relacionadas ao câncer em 2012, o pulmão respondeu por 1,59 milhões de mortes (19,4% do total), o fígado por 745 mil (9,1%), estômago 723 mil (8,8%), cólon e reto 694 mil (8,5%), mama 521 mil (6,4%) e esôfago 400 mil (4,9%)<sup>12</sup>. Nos países desenvolvidos, as taxas de mortalidade pelos principais tipos de câncer vêm diminuindo desde a década de 1990, mesmo com manutenção ou crescimento das taxas de incidência (SILVA et al., 2011).

O Instituto Nacional do Câncer estimou para o Brasil, em 2014, 68 800 casos novos de câncer de próstata, uma incidência de 70,42 casos para cada 100 000 homens; em relação ao câncer de mama a estimativa foi de 57 120 casos, ou 56,09 casos para cada 100 000 mulheres; 15 070 casos novos de câncer colorretal em homens e 17 530 em mulheres, incidência de 15,44 por 100 000 homens e 17,24 por 100 000 mulheres; e 16 400 de câncer de pulmão entre homens e 10 930 entre as mulheres, incidência de 16,79 e 10,75 por 100 000, entre homens e mulheres respectivamente (INCA, 2014).

No Brasil os cânceres de pulmão, próstata e colorretal apresentaram aumento das taxas de mortalidade entre os anos de 1980 e 2006, enquanto que para o câncer de estômago houve queda e para o câncer de esôfago observou-se estabilidade. A mortalidade por câncer de pulmão é a maior de todas – acima de 20 por 100 000 ao ano. Entretanto verificou-se um comportamento desigual da mortalidade específica conforme o tipo de cidade analisada. Nas capitais, além do câncer de estômago, o de pulmão e o de esôfago também mostraram tendências decrescentes. Embora apresente tendência decrescente no país, a mortalidade pelo câncer de colo de útero aumentou 80% nos municípios do interior do Nordeste e até 200% nos do interior da região norte. Já a mortalidade pelo câncer de próstata aumentou em todas as regiões do país, e tanto no interior como nas capitais, embora nos municípios do interior das regiões centro-oeste, norte e nordeste este comportamento tenha sido mais evidente, chegando a ser mais do que o dobro daquele observado nas capitais (SILVA et al., 2011).

O câncer de mama é um tumor maligno que começa em alguma das células da mama. A doença é 100 vezes mais comum entre as mulheres do que nos homens. É o segundo tipo de câncer mais comum em todo o mundo, o primeiro entre as mulheres, com estimados 1.67 milhões de novos casos diagnosticados em 2012 – 25% do total. Existe grande variação em sua taxa de incidência conforme a região, variando de 27 por 100.000 mulheres no leste da Ásia e em regiões da África até 96 por 100.00 na Europa ocidental. Na população total é a

quinta causa de morte por câncer no mundo, enquanto é a principal causa entre as mulheres nas nações em desenvolvimento e a segunda no mundo desenvolvido, atrás apenas do câncer de Pulmão (OMS, 2012).

Nos Estados Unidos, depois de crescer por mais de duas décadas, a taxa de incidência do câncer de mama feminino começou a cair a partir do ano 2000, tendo caído 7% entre 2002 e 2003. Acredita-se que isto seja decorrente da publicação dos resultados do *Women Health Initiative*, que identificou a terapia de reposição hormonal como comportamento de risco para o câncer de mama e modificou esta prática médica. Nos últimos anos a incidência se estabilizou. Naquele país, as taxas de mortalidade específica estão declinantes desde o final da década de 1980, especialmente nas mulheres com menos de 50 anos de idade. Acredita-se que isto se deva tanto aos avanços terapêuticos quanto a uma maior divulgação de informações sobre a doença junto à população, o que favorece o diagnóstico precoce da doença em fase clínica e também maior aderência aos programas de rastreamento e diagnósticos em fase pré-clínica (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou que no Brasil, em 2010, ocorreram 49 240 novos casos de câncer de mama, o que corresponde a uma taxa de incidência de 49 novos casos por cada 100 000 mulheres. As maiores taxas acontecem na região sul do país – 127 novos casos por 100 000 mulheres em 2010 na cidade de Porto Alegre – enquanto no estado de Tocantins, no mesmo período, foi de 13 por 100 000. A mortalidade padronizada por idade devida à doença tem crescido no país, tendo ido de 8.61 por 100 000 mulheres em 1979 a 12.64 por 100 000 em 2006 (LEE et al., 2013).

O risco da doença cresce com a idade. Um em cada oito cânceres de mama invasivos (12%) acontecem em mulheres com menos de 45 anos, enquanto um a cada três acontecem naquelas com 55 ou mais (33%) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

Estima-se que 5 a 10% do total dos cânceres de mama resultam diretamente de mutação genética. A mutação hereditária dos genes BRCA1 e BRCA2 tem alta penetrância e é a mais comum. A mutação do BRCA1 determina um risco de câncer de mama ao longo da vida, em média, de 55 a 65%, podendo chegar até 80%. Para a mutação do BRCA2 o risco é de cerca de 45%. Os cânceres de mama decorrentes destas mutações ocorrem mais comumente entre mulheres jovens e frequentemente acometem ambas as mamas. Mulheres com estas mutações também têm risco aumentado para o câncer de ovário. A mutação hereditária de outros genes – ATM, TP53, CHEK2, PTEN, CDH1, STK11 e PALB2 - também podem determinar diretamente a ocorrência do câncer de mama, mas são mais raras e

apresentam menor força de associação com a doença. A mutação em genes de menor penetrância, apesar de individualmente ser menos determinante, acontece em genes mais comuns na população e estas mutações muitas vezes se sobrepõem. Assim, eles podem ser os responsáveis pela maior parte do risco dos cânceres que acontecem em pessoas com história familiar positiva (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

O risco em mulheres com história da doença na mãe, irmã ou filha é o dobro daquelas sem este registro, e o triplo quando acomete dois destes parentes. No entanto menos de 15% das mulheres com câncer de mama tem ou teve um membro da família com a doença. Nos Estados Unidos, em 2009, ocorreram cerca de 40 000 mortes por câncer de mama e 15 000 por câncer de ovário. Aproximadamente 80% dos cânceres de mama e 90% dos de ovário não guardam nenhuma associação com história familiar (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

Em setembro de 2011 a Assembleia-Geral da Organização das Nações Unidas (ONU) realizou, em Nova York, uma reunião de alto nível sobre DCNT. Essa foi a terceira vez que a ONU chamou uma reunião desse tipo para discutir temas de saúde e o discurso de abertura foi proferido pela presidente Dilma Rouseff. O feito representa uma oportunidade para o engajamento dos líderes de Estado e Governos na luta contra as DCNT, bem como para a inserção do tema das DCNT como fundamental para o alcance das metas dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, em especial aquelas relativas à redução da pobreza e da desigualdade (BEAGLEHOLE et al., 2011).

Como resposta ao desafio das DCNT o Ministério da Saúde do Brasil (MS) organizou a vigilância em saúde voltada para as DCNT e tem apoiado as políticas públicas de promoção à saúde. O Programa Academia da Saúde, criado em abril de 2011, visa à promoção de atividade física e tem meta de expansão para quatro mil municípios até 2015. Entre as ações de enfrentamento do tabagismo, destacam-se as ações regulatórias, como proibição da propaganda de cigarros, advertências sobre o risco de problemas nos maços do produto e adesão à Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco em 2006. No campo da alimentação saudável, o incentivo ao aleitamento materno tem sido uma importante iniciativa do MS, ao lado do Guia Alimentar para a População Brasileira, da rotulagem dos alimentos e dos acordos com a indústria para a eliminação das gorduras trans e, recentemente, para a redução de sal nos alimentos. Além disso, nos últimos anos, ocorreu uma importante expansão da Atenção Básica em Saúde, que, hoje, cobre cerca de 60% da população brasileira. As equipes atuam em território definido, com população adstrita, realizando ações de promoção,

vigilância em saúde, prevenção e assistência, além de acompanhamento longitudinal dos usuários, o que é fundamental na melhoria da resposta ao tratamento dos usuários com DCNT. Outro destaque refere-se à expansão da atenção farmacêutica e à distribuição gratuita de mais de 15 medicamentos para hipertensão e diabetes (anti-hipertensivos, insulinas, hipoglicemiante, estatina, entre outros) (BRASIL, Ministério da Saúde, 2011).

O Plano de Enfrentamento de DCNT do Ministério da Saúde tem por objetivo promover o desenvolvimento e a implementação de políticas públicas efetivas, integradas, sustentáveis e baseadas em evidências para a prevenção e o controle das DCNT e seus fatores de risco e fortalecer os serviços de saúde voltados às doenças crônicas. O Plano aborda os quatro principais grupos de doenças (circulatórias, câncer, respiratórias crônicas e diabetes) e seus fatores de risco em comum modificáveis (tabagismo, álcool, inatividade física, alimentação não saudável e obesidade) e define diretriz e ações em: a) vigilância, informação, avaliação e monitoramento; b) promoção da saúde; c) cuidado integral.

Um primeiro monitoramento do impacto deste Plano já foi feito (MALTA, SILVA Jr., 2014). Foi observada redução da taxa de mortalidade prematura (30 a 69 anos de idade) por DCNT em 2% ao ano. Também houve redução da prevalência de obesidade em crianças de 5 a 9 anos e em adolescentes de 10 a 19 anos. E ainda redução de 10% na prevalência do consumo abusivo do álcool entre adultos, chegando a 16,4%, e de 30% na de tabagismo, na mesma subpopulação. A prevalência de realização de atividades físicas em área de lazer aumentou 10%, mesma taxa de crescimento observada no consumo diário de frutas e hortaliças. A cobertura da realização de mamografia entre mulheres com idade de 50 a 69 anos atingiu 70% e a do exame preventivo do colo de útero naquelas entre 25 e 54 anos chegou a 85%.

### **1.3 Os fatores de risco**

Segundo Epstein (2005), a expressão “estilo de vida” foi usada inicialmente em um artigo que correlacionava diferenças regionais de mortalidade cardiovascular com diferentes níveis séricos de colesterol em decorrência da diversidade das dietas e consequente consumo de gorduras (KEYS, 1953). Krieger situa a origem da expressão no início do século XX, cunhada por Max Weber à época da Primeira Grande Guerra. Significava, então, o modo

como grupos e indivíduos conscientemente decidiam conduzir suas vidas – inclusive eticamente, dentro do que ele chamou de “classe econômica”. Segundo a autora o sentido da expressão foi modificado após a Segunda Guerra, com o surgimento da cultura de consumo de massa e a indústria da propaganda simultâneos ao surgimento do individualismo metodológico nas ciências do comportamento. Assim, “estilo de vida deixou de ser uma característica coletiva determinada pelo modo de produção da riqueza e passou a ser um comportamento individual determinado pelo padrão de consumo (KRIEGER, 2011).

A epidemia de tabagismo acelerou-se vertiginosamente no Brasil a partir de 1970. Entre 1970 e 1986, o número de cigarros vendidos no mercado interno cresceu 132% – num período em que a população adulta cresceu apenas 69% – e o consumo de cigarros passou de cerca de 780 unidades per capita para mais de 1.200. Em meados de 1970, existiam 25 milhões de fumantes no país; dez anos depois, esse número já era de 33 milhões – um crescimento de 32% (ROMERO, COSTA E SILVA, 2011). Embora ainda seja alta, a prevalência do tabagismo no Brasil, embora ainda seja alta, vem apresentando queda significativa e consistente nas últimas décadas. Entre 1989 e 2008 caiu de 40,3 para 21,6% entre os homens e de 26,2 para a 3,1% entre as mulheres (SILVA, 2012). O fumo é responsável por 71% dos casos de câncer de pulmão, 42% dos casos de doença respiratória crônica e quase 10% dos casos de doenças cardiovasculares (DUNCAN et al. 2012).

Outra adição que se destaca dentre os hábitos dos brasileiros, o álcool tem sido consumido em grandes proporções: 54 litros de cerveja, 12 litros de cachaça e 1,8 litro de vinho per capita por ano. Em 1999, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), éramos o 63º maior consumidor mundial na faixa etária de 15 anos, em um ranking com 153 países. No entanto, se analisarmos a evolução do consumo veremos um aumento de 74,5% entre 1970 e 1990 (GALDURÓZ; CAETANO, 2004). Entre os óbitos devidos ao consumo excessivo de álcool, estima-se que 50% sejam em decorrência de alguma DCNT (DUNCAN et al. 2012).

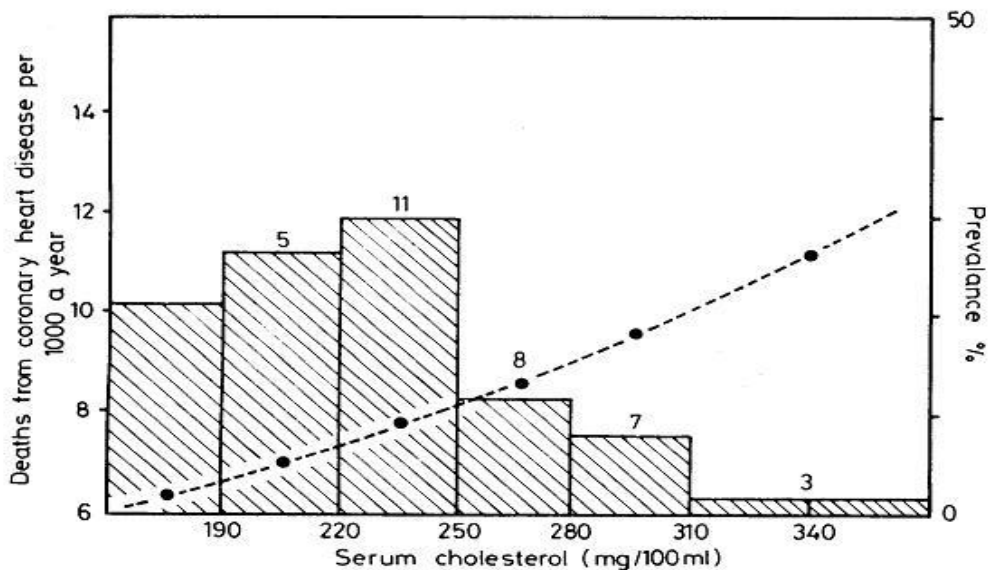
Em todo o mundo o sedentarismo causaria cerca de 6% da carga de doença de doença cardíaca coronária, 7% do diabetes tipo 2, 10% de câncer de mama e 10% de câncer de cólon. Estima-se que a inatividade resultaria em 9% da mortalidade prematura, ou cerca de 5,3 milhões dos 57 milhões de mortes ocorridas no mundo em 2008. O estudo estimou ainda que a eliminação da inatividade física poderia aumentar a expectativa de vida da população do mundo em 0,68 anos (MALTA et al. 2014). A inatividade física aumenta em 20 a 30% o risco de mortalidade, enquanto o consumo excessivo de sal e de ácidos graxos *trans* também está associado a maior ocorrência destas doenças (DUNCAN et al., 2012).

## 1.4 Fator de risco e doença

Existem duas maneiras de quantificarmos a relação entre um fator de risco e uma doença. A primeira, através de uma curva de dose e resposta que contraponha os diferentes valores de um fator de risco e a incidência da doença associada (Figura 1). A segunda sobrepondo as curvas da distribuição das frequências relativas do fator de risco nos indivíduos afetados e nos não afetados pela doença (Figura 2) (WALD et al., 1999).

A relação observada na curva de dose e resposta pode ser expressa comparando-se a chance da doença entre o quintil de maior risco com a chance no quintil de menor risco, obtendo uma razão de chances simbolizada como ORQ1-5 (WALD et al., 1999).

Figura 1 - Distribuição de frequência do colesterol sérico e curva dose resposta entre a exposição e a ocorrência de morte devido a doença cardíaca coronariana no Estudo de Framingham.

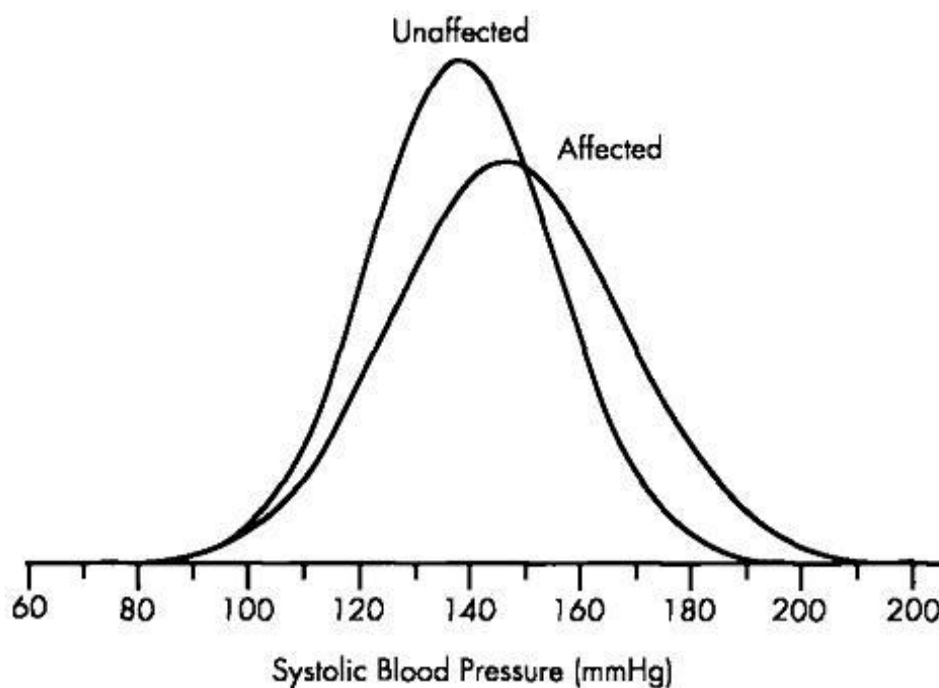


Fonte: Rose G. Strategy of Prevention. Lessons from cardiovascular disease. BMJ. 1981; 282(60): 1847-1851.

A mesma relação entre um fator de risco e uma doença também pode ser descrita pela sobreposição da curva de distribuição da frequência relativa nas pessoas doentes e nas não doentes. Para tanto é preciso definir um determinado valor como ponto de corte, acima do qual estarão os doentes. A sensibilidade, aqui chamada de taxa de detecção (DR), é a proporção de doentes que testou positivamente no rastreamento do fator de risco. A taxa de falsos positivos

(1-especificidade) é a proporção de não doentes cujo teste também foi positivo. Habitualmente o desempenho de um teste de rastreamento aceita 5% de falsos positivos, quando a taxa de detecção é chamada de DR5 (WALD et al., 1999).

Figura 2 - Curvas de distribuição de frequência da Pressão Arterial Sistólica em homens que morreram (*affected*) e que não morreram (*unaffected*) de isquemia miocárdica na coorte do *British United Provident Association Study*



Fonte: Law MR, Wald NJ, Morris JK. The performance of blood pressure and other cardiovascular risk factors as screening tests for ischaemic heart disease and stroke. *J Med Screen*.2004;11(1):3-7.

Os dois métodos de quantificação da relação entre fator de risco e doença serão diretamente relacionados se a distribuição da frequência relativa do fator de risco é gaussiana tanto em doentes como em não doentes. Então, para cada valor de ORQ1-5 haverá uma DR5, conforme tabela abaixo. Essa relação depende das médias e dos desvios padrões nas distribuições dos doentes e dos não doentes, e não depende da prevalência ou incidência da desordem (WALD et al., 1999).



É importante notar que a força de associação entre fator de risco e doença tem que ser muito grande para que o rastreamento do fator de risco possa ser tomado como proxy da doença. Sabemos que uma ORQ1-5 é pouco comum. Mas mesmo uma ORQ1-5 de 200 corresponde a uma DR5 de apenas 56% (WALD et al., 1999).

O fato de um fator de risco fortemente associado a uma doença não servir como teste de rastreamento desta parece contra-intuitivo. Esse paradoxo pode ser explicado pelo fato da intensidade da associação ser medida a partir comparação da ocorrência da doença nos dois extremos da curva de distribuição. Comparamos, então, alta e baixa exposição. São grupos exclusivos e se ignora a maioria dos indivíduos, distribuídos mais ao centro da curva. Quando o fator de risco passa a ser examinado como um teste de rastreamento com 95% de sensibilidade a população inteira de doentes está sendo considerada (WALD et al., 1999).

### **1.5 Risco individual, risco populacional e prevenção em saúde**

A base conceitual do movimento da medicina preventiva foi sistematizada no livro de Leavell & Clark - cuja primeira edição surgiu em 1958 – quando os autores apresentaram a ideia de “história natural das doenças”, que concebia desde as primeiras forças do meio, responsáveis pela criação de um estímulo patológico (período de pré-patogênese), passando pela resposta do homem ao estímulo, e chegando às alterações que levam a um defeito, invalidez, recuperação ou morte (período de patogênese). O conceito de prevenção foi definido como “uma ação antecipada, baseada no conhecimento da história natural a fim de tornar improvável o progresso posterior da doença” (LEAVELL; CLARK, 1976). A prevenção foi proposta em três níveis, conforme o momento da história natural da doença em que a intervenção ocorria.

A prevenção primária era aquela realizada no período de pré-patogênese. O conceito de promoção da saúde aparecia como um dos níveis da prevenção primária, e era definido como “medidas destinadas a desenvolver uma saúde ótima”. O termo “promoção” remete ao sentido de fomentar e, assim, as políticas e ações de “promoção da saúde” teriam o objetivo de fortalecer a capacidade individual e coletiva para lidar com todo o espectro variado de determinantes da saúde, aumentando não só a saúde como um todo, mas também o sentido de bem-estar geral nas populações, sem guardar nenhuma relação de especificidade com

quaisquer doenças (CZERESNIA; FREITAS, 2003). Um segundo nível da prevenção primária seria a proteção específica “contra agentes patológicos ou pelo estabelecimento de barreiras contra os agentes do meio ambiente”, e se referia, por exemplo, à administração de vacinas e ao uso de equipamentos de proteção individual por trabalhadores.

A fase da prevenção secundária também se apresenta em dois níveis: o primeiro - diagnóstico e tratamento precoce, e o segundo – a limitação da invalidez. Por fim, a prevenção terciária dizia respeito a ações de reabilitação.

Recentemente, um quarto nível de prevenção foi proposto (JAMOULLE; ROLAND, 1995), e é chamado de prevenção quaternária. Decorreu da constatação de que a iatrogenia clínica – danos causados nos pacientes devidos à intervenção médica – havia se tornado a terceira causa de morte nos Estados Unidos da América (STARFIELD, 2000). Alguns autores identificaram situações de maior exposição a estes danos: tratamento farmacológico de fator de risco, implementação de programas de rastreamento não validados (*overscreening, overdiagnosis e overtreatment*), excessos na descrição de novas doenças (ex: síndrome da disfunção sexual feminina, síndrome das pernas inquietas e síndrome da hiperatividade e do déficit de atenção), e medicalização das práticas de saúde (MELO, 2007). Assim, a prevenção quaternária foi definida como sendo aquela que se propõe a identificar indivíduos em risco de tratamento excessivo, com o propósito de oferecer proteção contra intervenções inapropriadas e sugerir alternativas eticamente aceitáveis (JAMOULLE; ROLAND, 1995).

O movimento da medicina preventiva surgiu na Inglaterra, nos Estados Unidos e no Canadá entre o período de 1920 e 1950, em um contexto de crítica à medicina curativa. Este movimento propôs uma mudança da prática médica buscando a uma nova atitude profissional nas suas relações com os órgãos de atenção à saúde. Veio ressaltar responsabilidades com a promoção da saúde e a prevenção de doenças, introduzir a epidemiologia dos fatores de risco e privilegiar a estatística como critério científico de causalidade (AROUCA, 1975). A concepção dos níveis de prevenção foi incorporada ao discurso da Medicina Comunitária no Brasil na década de 1960 e orientou o estabelecimento de níveis de atenção nos sistemas e serviços de saúde que vigora até hoje. Foi amplamente difundida durante os anos 70 e 80 juntamente com as propostas de Atenção Primária em Saúde e a ideia de “saúde para todos no ano 2000”, contida na declaração de Alma-Ata.

Suficiências e insuficiências das estratégias de prevenção direcionadas a indivíduos sob alto risco e a populações sob alto risco foram ricamente analisadas pelo epidemiologista inglês Geoffrey Rose (ROSE, 1992). O autor afirma que a medicina preventiva não deve se

prestar a dizer o que as pessoas devem ou não fazer. Ao analisar estas estratégias ele se propôs a clarear questões e a oferecer um melhor entendimento de cada possibilidade, de forma a empoderar indivíduos e sociedade em seus processos de escolha. No desenvolvimento de suas ideias Rose formula a noção de um “paradoxo preventivista”, ao observar que medidas preventivas que geram grande benefício para a saúde populacional, podem ser de pouca ajuda para cada cidadão individualmente. O paradoxo observado decorre do fato de que alguns riscos se distribuem pela população em um continuum de severidade. E algumas doenças – hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, obesidade e depressão, por exemplo – são definidas a partir da assumpção de um ponto de corte na exposição, acima do qual a situação passa a ser considerada patológica. Trata-se, então, da quantidade de doença aceita, e não de sua existência ou ausência. E, pelo fato de serem de ocorrência comum, tanto fatores de risco quanto doenças refletem circunstâncias e comportamentos da sociedade como um todo.

Em situações onde um baixo risco se distribui entre grande parte da população, uma proporção menor de uma grande subpopulação de baixo risco pode dar origem a um número maior de doentes do que aquele originado de uma proporção maior da pequena subpopulação de alto risco. Esta situação exige medidas preventivas direcionadas à população como um todo, e vai ao encontro das ações de promoção da saúde. É uma estratégia custosa, imposta a pessoas que não estão clamando por ela e nem tampouco desfrutarão individualmente de um grande benefício. Seu impacto será notado na redução da carga populacional de doença. Quando a ocorrência da doença se concentra no grupo formado pelos indivíduos com alto risco individual, então uma estratégia focada nesta subpopulação é que irá fazer mais sentido. É o que acontece quando se propõe um rastreamento de câncer de mama em mulheres com mais de 50 anos, ou quando se propõe vacinação contra o Pneumococo em idosos. Assim sendo, antes de escolher a melhor estratégia é necessário conhecer a curva de distribuição da frequência relativa da exposição e também a curva dose-resposta que descreve a relação existente entre exposição e desfecho.

A estratégia que foca o alto risco individual é decorrência natural das pesquisas científicas que investigam as causas das doenças em indivíduos. Ela interfere com uma parte menor da população total e oferece intervenções com boa relação entre custo e efetividade. No entanto reforça o aspecto biomédico do adoecimento, assim também como a lógica de medicalização da saúde. É de alcance restrito, visto que não modifica estruturas sociais injustas nem comportamentos, ou seja, não atinge as “causas das causas” e, sendo assim, tem

efeito paliativo, local e temporário. Também tem uma baixa capacidade preditiva no que se refere aos desfechos em questão. Isto pode ser observado quando se sobrepõe as curvas de distribuição da frequência relativa da exposição entre os que evoluíram e os que não evoluíram para estes desfechos, e se observa grande sobreposição entre elas. Isto acontece na relação entre a pressão arterial sistólica e a morte por doença coronariana. O contexto apresentado traz consigo um impasse: se a definição de alto risco é mais complacente, então teremos um maior benefício populacional e um menor benefício individual. Caso contrário, sendo mais restritos na definição, o benefício individual aumentará e o populacional se modificará no sentido inverso. Ou seja, o que é melhor para o indivíduo é pior para a coletividade. Por fim, em face ao que foi posto, o autor conclui que esta é uma estratégia que apresenta grandes limitações na capacidade de redução da carga populacional de doença.

Dando sequência ao ensaio, Rose chama a atenção para a variabilidade de determinada característica dentro de uma mesma população, resultado de um contraponto entre forças que favorecem a diversidade e aquelas que favorecem a uniformidade, abrigadas em um espectro que vai desde o patrimônio genético dos indivíduos até a realidade socioeconômica que nos envolve e os comportamentos que assumimos para lidar com as situações que nos são postas e que, por sua vez, podem estimular ou inibir a expressão de nossa carga genética. Lembrando Sócrates, enfatiza o quanto a sociedade determina o modo como vivemos e ao mesmo tempo pune aqueles que ousam transgredir suas normas. Ou seja, o estilo de vida do indivíduo não é só uma consequência de sua livre escolha.

Após analisar a variabilidade dentro de uma mesma população, o próximo passo foi a análise das curvas de distribuição de frequências relativas dos riscos entre diferentes populações. Foi observada significativa diferença nas curvas de distribuição da pressão arterial sistólica, do colesterol sérico total e do índice de massa corpórea em sete diferentes países. E ainda, que as diferenças eram devidas à ocorrência de valores maiores ou menores em toda a extensão da distribuição. Ou seja, uma maior média populacional, por exemplo, de consumo per capita de álcool é indicativa de uma maior quantidade de bebedores excessivos nesta mesma população. Assim, a explicação para as diferentes prevalências de hipertensão arterial entre diversos países não será alcançada se tentarmos entender porque alguns indivíduos têm pressão arterial maior do que outros, mas sim o porque da diferença em toda a população.

A estratégia populacional de prevenção tem por objetivo o deslocamento de toda a distribuição de frequência de risco em uma direção favorável. Para tanto é necessário impor

intervenções que modifiquem o comportamento de toda a sociedade, quer trabalhando seus valores, rituais ou estrutura, quer impondo mudanças na economia ou intervindo no ambiente comum. É uma estratégia de alcance mais longo na cadeia causal e de efeito mais duradouro. No entanto, as sociedades gostam de se distanciar de seus desviantes, categorizando-os e segregando-os, e negando-se a reconhecer suas responsabilidades pelos problemas destes indivíduos. Obesos são apenas a parte mais extrema de uma sociedade que está, toda ela, mais pesada. Da mesma forma, assassinatos são a manifestação mais extrema de agressividade em uma sociedade que está, toda ela, mais intolerante e violenta.

Existem dois tipos de medida preventiva para populações: remover/reduzir a exposição a agentes/situações de risco - como por exemplo ao sal, fumo, agrotóxicos, ruídos excessivos ou ao estresse no ambiente de trabalho - ou introduzir uma exposição protetora - como no caso das imunizações, da administração de ácido fólico a mulheres em idade fértil para reduzir a probabilidade de ocorrência de defeitos do tubo neural ou a adição de flúor à água tratada. Contudo, como a redução do risco individual é pequena, é preciso que o risco da intervenção seja ainda menor, sobretudo porque a intervenção deverá se estender por um longo prazo.

Quando se consegue sucesso, o impacto de pequenas mudanças nesta distribuição de valores é de grande importância para a saúde pública. Uma redução de 4 mmHg (-3%) na média populacional da pressão arterial sistólica diminui em 25 % a prevalência de hipertensão arterial nesta mesma população. A mesma redução relativa na prevalência de obesidade é obtida reduzindo-se a média populacional do peso em 1 kg (-1,25%). Quando se analisa o impacto da diminuição dos riscos na diminuição da ocorrência das doenças, uma diminuição de 5% na média populacional da pressão arterial determina redução de 30% na ocorrência de acidente vascular cerebral. Se somente os hipertensos fossem o objeto da intervenção, como ocorre na estratégia com foco no alto risco individual, a redução obtida seria de apenas 15%. Da mesma forma, um aumento de 12% na média populacional da densidade mineral óssea reduziria a ocorrência de fratura do colo do fêmur em 20%.

Desde o século XIX já se sabia que melhores condições nutricionais e saneamento ambiental estavam associados a melhores níveis de saúde individual e coletiva, mas a ideia de “Promoção da Saúde” começou a ser estruturada nas primeiras décadas do século XX, com Winslow (WINSLOW, 1920) e depois Sigerist (SIGERIST, 1941). O moderno movimento de promoção da saúde surge no Canadá, em 1974, com a divulgação do documento “*A new perspective on the health of Canadians*”, também conhecido como “Informe Lalonde”

(LALONDE apud BUSS, 2003). A partir da Primeira Conferência Internacional sobre Promoção da Saúde e a confecção da Carta de Ottawa, em 1986, passou a ser compreendida como “a expressão de uma ação coordenada entre sociedade civil e estado para a implementação de políticas públicas saudáveis, criação de ambientes favoráveis, reforço da ação comunitária, desenvolvimento de habilidades pessoais e reorientação do sistema de saúde”. A definição acima pressupõe a necessidade de capacitação individual e coletiva, e consequente aquisição de poder técnico e de consciência política, para atuar em prol da saúde. Tanto para desenvolver novas habilidades quanto para a atuação é preciso que o indivíduo se torne sujeito de si mesmo e descubra estratégias para alcançar o objetivo a partir de uma reflexão sobre a própria realidade e a também a de sua comunidade (BUSS, 2000). Assim, se a saúde for entendida de uma maneira desarticulada do contexto econômico, político e cultural, a educação em saúde – uma das modalidades da promoção – a despeito do mérito de reduzir exposições de risco através da mudança de comportamento, terá um alcance curto, dado que não modificará nem as estruturas nem as dinâmicas sociais que antecedem e determinam o surgimento dos riscos.

Uma tendência importante tem sido discutir em conjunto os conceitos de saúde e qualidade de vida, e aproximar as práticas de promoção da saúde de movimentos mais abrangentes e integrados, como é o caso do movimento dos municípios saudáveis, no Brasil.

Em 2006 o Ministério da Saúde, o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) e o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) elaboraram e aprovaram a Política Nacional de Promoção da Saúde (PNPS). O objetivo da PNPS é “promover a qualidade de vida e reduzir vulnerabilidades e riscos à saúde relacionados aos seus determinantes e condicionantes – modos de viver, condições de trabalho, habitação, ambiente, educação, lazer, cultura, acesso a bens e serviços essenciais”. Suas diretrizes preconizam atitudes baseada na cooperação e no respeito às singularidades, como estímulo à intersetorialidade, compromisso com a integralidade do cuidado, fortalecimento da participação social e estabelecimento de mecanismos de cogestão no processo de trabalho e no trabalho em equipe. Foram definidos como eixos prioritários de ação a alimentação saudável, prática corporal/atividade física, prevenção e controle do tabagismo, redução da morbimortalidade em decorrência do uso abusivo de álcool e outras drogas, redução da morbimortalidade por acidentes de trânsito, prevenção da violência e estímulo à cultura de paz e promoção do desenvolvimento sustentável (MALTA et al. 2014).

Desde o final da década de 1980, sob a ótica da promoção da saúde, o controle do tabagismo no Brasil vem sendo feito pelo Ministério da Saúde através do Instituto Nacional do Câncer (INCA), através de um conjunto de ações nacionais que compõem o Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT). O Programa tem como objetivo reduzir a prevalência de fumantes e, conseqüentemente, a morbimortalidade relacionada ao fumo. Segue um modelo lógico onde ações educativas, de comunicação e de atenção à saúde se juntam ao apoio a medidas legislativas e econômicas com o objetivo de potencializar a prevenção à iniciação do tabagismo, principalmente entre adolescentes e jovens; promover a cessação do fumo; proteger a população da exposição à fumaça ambiental do tabaco; e reduzir o dano individual, social e ambiental dos produtos derivados do tabaco. O PNCT articula a Rede de Tratamento do Tabagismo no SUS, o Programa Saber Saúde, as Campanhas e outras ações educativas e a Promoção de Ambientes Livres.

Em novembro de 2005, o Brasil ratificou a Convenção Quadro para Controle do Tabaco, primeiro tratado internacional de saúde pública que tem como objetivo conter a epidemia global do tabagismo. Assim, o Programa Nacional de Controle do Tabagismo passou a fazer parte da Política Nacional de Controle do Tabaco. Por meio de seu trabalho em rede, cria uma capilaridade que contribui na promoção e no fortalecimento de um ambiente favorável à implementação de todas as medidas e diretrizes de controle do tabaco no país (BRASIL, Ministério da Saúde, 2005).

O PNCT foi um avanço no que diz respeito ao planejamento de ações de prevenção e de controle de doenças pelo governo brasileiro e se constituiu como um programa permanente e de abrangência nacional. O modelo de gestão do programa pode servir de exemplo para outros programas de promoção da saúde no país. A série de conquistas efetivadas, a partir de sua formulação resultou em uma notável queda no consumo de tabaco e na prevalência de fumantes no país, em todas as faixas etárias e em ambos os sexos. No entanto alguns desafios ainda persistem, entre os quais se destacam a necessidade de adoção de uma política de aumento regular de impostos e de preços, a ampliação do acesso ao tratamento para os usuários de tabaco, e o fortalecimento de estratégias voltadas para a informação pública em grupos mais vulneráveis, seja por meio de advertências nos maços de cigarro, seja por meio de programas de educação e comunicação social. Novas áreas que não foram contempladas pelo programa, como a regulamentação dos produtos de tabaco, o controle do contrabando e o apoio a alternativas ao cultivo do tabaco, devem ser objeto de crescente apoio governamental

e constituir prioridades no controle do tabagismo no Brasil (ROMERO; COSTA E SILVA, 2011).

No caso da atividade física o PNPS implantou o programa Academia da Saúde como um modelo de intervenção nacional. Foi definida a meta de implantar 4.000 polos do programa até 2015. Até 2014 já haviam sido repassados recursos para construção de 3.725 polos em todo o país, e já existiam em funcionamento 224 academias. O Programa Academia da Saúde possui estrutura específica para desenvolver programas comunitários de incentivo à atividade física/práticas corporais, orientação de atividade física; promoção de ações de segurança alimentar e nutricional e de educação alimentar, práticas artísticas e culturais, dentre outras, operando em espaços públicos construídos com estrutura arquitetônica padronizada, infraestrutura, equipamentos e profissionais qualificados para essas ações. O Programa conta com recursos financeiros provenientes do piso em Vigilância em Saúde, e do piso de atenção básica variável – PAB Variável - da Secretaria de Atenção da Saúde, para construção dos polos do programa e custeio de suas atividades (MALTA et al., 2014). Avaliações do impacto da intervenção, realizadas na cidade de Recife, indicaram que (a) pessoas expostas ao Programa foram mais ativas do que aquelas não expostas; (b) usuários de parques, praças e outros espaços nos quais o Programa foi implantado foram mais ativos do que usuários de locais similares nos quais o Programa não está presente; (c) usuários do Programa possuíam uma melhor auto percepção de saúde quando comparados com não usuários; (d) usuários e profissionais do Programa estavam, em geral, satisfeitos com as ações do mesmo e acreditavam que o Programa tinha perspectivas de expansão (MALTA et al., 2014).

Em 2007 foi assinado, e em 2010, foi renovado, termo de compromisso entre o Ministério da Saúde e associações representativas do setor produtivo (como a Associação Brasileira das Indústrias de Alimentação/Abia) que traz, entre seus objetivos, a redução das quantidades de açúcar, gorduras e sódio nos alimentos processados. Primeiramente, a partir de 2008, foi trabalhada a redução das gorduras trans, com base no compromisso sinalizado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) de reduzir a quantidade a valores não maiores do que 5% do total de gorduras em alimentos processados e não maiores que 2% do total de gorduras em óleos e margarinas. Na primeira avaliação desse processo, em 2010, verificou-se que houve 93,4% de alcance das metas pelas indústrias representadas pela Abia, o que representou redução estimada em 250 mil toneladas de gorduras trans nos produtos processados.



Em 2010, foi proposta uma nova agenda, relacionada ao sódio, com vistas a contribuir para os esforços de redução do consumo de sódio da população brasileira a menos de 2.000 mg/pessoa/dia até 2020, que vem sendo intensamente trabalhada em conjunto pelo Ministério da Saúde, Anvisa e entidades representativas das indústrias.

A construção de acordos e compromissos com associações traz como principais vantagens a representatividade no mercado (de 60% a mais de 90%, de acordo com o produto em questão), a força de implementação das mudanças no setor e a impessoalidade e desvinculação com marcas. Esse pacto foi oficializado por meio de termo de compromisso entre o Ministério da Saúde e entidades representativas das indústrias de alimentos, em abril de 2011, no qual são estabelecidas as categorias prioritárias para a redução, o cronograma para o estabelecimento das primeiras metas de redução e as primeiras metas pactuadas para 2012 e 2014. As discussões gerais sobre a redução da quantidade de sódio nos alimentos industrializados vêm sendo realizadas no âmbito da Câmara Setorial de Alimentos da Anvisa e as discussões específicas, por categorias de alimentos e outros assuntos técnicos, no Grupo de Trabalho, coordenado pela CGAN/MS, do qual participam a Anvisa, a Coordenação-Geral de Doenças e Agravos Não Transmissíveis (CGDANT/MS) e representantes do setor produtivo. Dada a importância desse tema na agenda da saúde, a reformulação dos alimentos processados figura no Plano Plurianual de Ação do Ministério da Saúde para 2012-2015, bem como no Plano Nacional para Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (BRASIL, Ministério da Saúde, 2011).

Outro aspecto relevante de uma alimentação saudável se refere à presença de agrotóxicos na mesa dos brasileiros. O consumo médio de agrotóxicos vem aumentando em relação à área plantada - passou de 10,5 litros por hectare em 2002, para 12,0 litros em 2011 (CARNEIRO et al., 2012). Atualmente o Brasil é o maior consumidor mundial de agrotóxicos. Um terço dos alimentos consumidos cotidianamente pelos brasileiros está contaminado pelos agrotóxicos. Com 90% da população brasileira consumindo frutas, verduras e legumes abaixo da quantidade recomendada para uma alimentação saudável, e 70 milhões de brasileiros em estado de insegurança alimentar e nutricional (IBGE, 2016), a Associação Brasileira de Saúde Coletiva sugere que a superação dessa problemática passe pela conversão do modelo agroquímico e mercantil para um modelo de base agroecológica, com controle social e participação popular.

A prevenção das DCNT oferece um encanto natural aos estudiosos do tema. Assim sendo, no ano de 1980, um médico reumatologista da *Stanford School of Medicine*, James

Fries, desenvolveu hipótese alternativa à ideia dominante de que o aumento da expectativa de vida ao nascer necessariamente vem acompanhado de aumento na carga populacional de doenças crônicas e de maior incapacidade funcional.

### **1.6 A possibilidade de compressão da curva de morbidade e de senescência**

Fries publicou artigo seminal (1980) onde discorreu sobre a possibilidade de ocorrência do envelhecimento saudável, demonstrado por uma compressão da curva de morbidade e de senescência, como consequência de intervenções protetoras efetivas. Postulou que o número de pessoas em idade muito avançada não deverá crescer com o passar do tempo, que o tempo médio que se vive com menor vigor físico deve diminuir, que as doenças crônicas estarão presentes durante um tempo menor da vida de cada indivíduo e que, assim, a necessidade de cuidados médicos em idades avançadas diminuirá.

O autor observou que o tempo máximo de vida humana é praticamente fixo, tendo aumentado muito pouco ao longo dos séculos, e mesmo das décadas mais recentes. Disse que a Inglaterra possui registros confiáveis do número de pessoas centenárias desde 1837 e que, desde então, apesar do grande aumento observado na expectativa de vida média, houve muito pouca mudança no número de indivíduos centenários vivos ou no número de pessoas que morre anualmente em idade muito avançada. À época, 1 a cada 10.000 pessoas ultrapassava os 100 anos nos países desenvolvidos, ninguém havia vivido mais do que 110 anos na Suécia, e a morte do indivíduo mais velho de que se tinha notícia havia ocorrido no Japão, aos 114 anos. Também disse que muitos dos marcadores de envelhecimento – por exemplo, força muscular, desempenho cognitivo, equilíbrio, capacidade respiratória e flexibilidade das artérias - podem ser favoravelmente modificados, adiando assim o momento do surgimento das doenças crônicas, que passariam a se manifestar em idades cada vez mais avançadas.

Existem explicações para os limites da longevidade. No nível celular, pesquisadores demonstraram que o número de duplicações celulares é espécie-específico, e que aquelas espécies que vivem muito apresentam maior quantidade de duplicações do que as que vivem pouco. Na espécie humana foi observado, a partir de estudos em placas de cultura, que os fibroblastos se dividiam cerca de 50 vezes. A reserva funcional dos órgãos humanos constitui

outro fator importante, tendo sido observado que na vida adulta esta capacidade é de 4 a 10 vezes a necessária para manter uma homeostase que viabilize a vida, e que decai linearmente a partir dos 30 anos. São exemplos a quantidade água intracelular, o fluxo sanguíneo glomerular renal, a velocidade de condução nervosa, o débito cardíaco e a capacidade respiratória máxima. Assim, em idades avançadas, mesmo pequenas alterações orgânicas podem exigir um esforço do organismo na recuperação da homeostase que não será possível em decorrência de uma insuficiência desta reserva funcional, podendo determinar a morte mesmo na ausência de qualquer doença. Os idosos que já não tem reserva funcional para uma demanda metabólica maior do que a de uma situação de normalidade cotidiana já são tecnicamente chamados, hoje em dia, de “idosos frágeis”. Dessa forma observa-se um aumento exponencial na taxa de mortalidade a partir dos 30 anos, e esta taxa dobra a cada 8 anos.

Entre 1900 e 1980 o tempo de vida médio do norte-americano aumentou de 47 para 73 anos, um aumento de 26 anos em oito décadas. O autor observa que o principal responsável pelo aumento da expectativa de vida é a redução da morte prematura, especialmente a diminuição da mortalidade neonatal. No entanto a expectativa de vida a partir dos 40 anos ou mais tem aumentado pouco. A diferença na expectativa de vida, observada ao nascer, entre diferentes gêneros e raças, diminui na medida em que o cálculo passa a ser feito em idades cada vez mais avançadas.

A compressão teorizada por Fries pode ser observada também através da curva de sobrevivência de uma população, onde o ideal é que ela assuma um formato retangular devido a um decréscimo acelerado já próximo da idade limite do tempo de vida da espécie humana. O autor assume que, sob condições sociais ideais, a idade média da morte deveria se situar em torno dos 85 anos. Supondo uma distribuição normal em torno desta média, uma idade limite de tempo de vida de 100 anos estaria a quatro desvios padrões da média, e 66% das mortes naturais ocorreriam entre 81 e 89 anos, e 95% entre 77 e 93 anos.

No que se refere ao impacto de intervenções protetoras, a interrupção do tabagismo, a redução no consumo de álcool, o tratamento da hipertensão arterial, o incentivo às interações sociais saudáveis, à autonomia individual e ao autocuidado, assim como a redução do excesso de peso são tidas pelo autor como capazes de fazer com que as doenças crônicas, quando não prevenidas, se manifestem apenas em uma idade já mais avançada, resultando em compressão do quantum de morbidade em um período de tempo mais curto. Além disso, a prática regular de atividades físicas tem explorado a “plasticidade” dos sistemas orgânicos e se mostrado

capaz tanto de reduzir a velocidade de perda das reservas funcionais do organismo quanto de melhorar a capacidade e desempenho funcional e, conseqüentemente, a qualidade de vida.

Em 2011, Fries e colaboradores publicaram um novo artigo sobre o tema (FRIES et al., 2011), acrescentando que entre 1980 e 2007 a expectativa de vida ao nascer passou de 73,9 para 77,9 anos, aos 65 anos passou de 16,5 para 18,6 anos e aos 75 anos, de 10,5 para 11,7 anos. Entre 1900 e 2007 a expectativa de vida aos 100 anos de idade passou de 1,6 para 2,6 anos, o que evidencia um acréscimo de apenas 1 ano em mais de 1 século.

## **1.7 O rastreamento**

O senso comum nos leva a associar o diagnóstico precoce à possibilidade de enfrentamento das doenças em seus estágios iniciais, impedindo assim sua evolução para estágios mais avançados e menos favoráveis. Isto sem dúvida é verdade quando a doença já ultrapassou o seu horizonte clínico. Porém, rastreamento é a procura por doenças que ainda não se manifestaram, a partir da investigação de uma subpopulação de alto risco. Assim, enquanto estudos científicos não evidenciarem a eficiência desta intervenção, seus benefícios permanecerão no terreno das hipóteses, perigosamente lógicas ao cidadão comum que a vê como uma forma de se proteger de riscos e de reduzir a possibilidade de adoecimento e morte.

Do ponto de vista histórico (RAFFLE; GRAY, 2007), essa estratégia nasceu como uma prática associada às perícias médicas, através da realização regular de exames visando selecionar pessoas saudáveis para a admissão no exército norte-americano, ou como práticas estimuladas pelas companhias de seguro de vida daquele país. Assim foi sendo divulgada e assimilada, pela comunidade científica e pelos leigos, até o ano de 1963. Naquele ano, a pedido da Organização Mundial da Saúde, Wilson & Jungner (1968) escreveram relatório de 150 páginas e observaram, dentre outras coisas, que a distribuição da maioria das características investigadas em programas de rastreamento obedeciam a uma distribuição unimodal - e não bimodal (OMS,1968). Ou seja, não havia uma separação nítida entre um grupo definitivamente destinado a adoecer e outro que não.

Este relatório gerou um Guia para o planejamento da busca de casos, que foi publicado em 1968 pelos autores, com as seguintes recomendações:

- a) A condição a ser rastreada deve constituir um importante problema de saúde pública;
- b) A história natural da condição deve ser bem compreendida;
- c) Deve existir um período latente ou sintomático inicial passível de reconhecimento;
- d) Deve existir um teste de rastreamento simples, seguro, preciso e válido;
- e) O rastreamento deve constituir um processo contínuo, e não apenas pontual;
- f) Devem existir evidências de que o programa de rastreamento é efetivo em reduzir morbidade/mortalidade;
- g) Os benefícios do rastreamento devem ser maiores do que os malefícios que podem advir do próprio teste, dos demais procedimentos diagnósticos e do tratamento;
- h) O tratamento iniciado na fase pré-clínica da doença deve determinar evolução mais favorável do que o iniciado na fase clínica;
- i) O tratamento para os pacientes diagnosticados deve estar disponível para todos que participam do programa.

Com o objetivo de avaliar o impacto da estratégia, um primeiro ensaio clínico randomizado e controlado teve início em 1964, quando o consórcio médico californiano Kaiser Permanente arregimentou 10.000 adultos com idade entre 35 e 64 anos, que foram acompanhados por um período entre 7 e 16 anos. Os resultados observados (FRIEDMAN et al., 1968) não mostraram diferenças na mortalidade total ou na saúde auto-referida entre o grupo rastreado e o grupo controle.

Em 1967, na Inglaterra, outro estudo acompanhou 7.000 adultos com idade entre 40 e 64 anos durante nove anos (Southeast London Study Group, 1977). A pesquisa envolveu a aplicação de questionários, exame físico, radiografia do tórax, provas da função pulmonar, pesquisa de sangue oculto nas fezes e alguns exames de sangue. Novamente, nenhuma diferença significativa, em quaisquer desfechos verificados, foi detectada entre os dois grupos.

Os dois estudos eram relativamente pequenos e não transcorreram sem problemas metodológicos, mas a ausência de resultados positivos, ou seja, contrários à lógica intuitiva e à prática médica vigente, parece ter cumprido seu papel de advogado das práticas médicas substanciadas nas evidências científicas.

A partir daí, ao invés de considerar o exame médico periódico como um todo inespecífico, a atenção se voltou para a execução de testes específicos que pudessem ter

impacto na morbimortalidade de condições também específicas. Surgiram, então (RAFFLE; GRAY, 2007), em 1976, a Força Tarefa Canadense (CTF) para exames periódicos e, em 1984, a Força Tarefa Americana para Serviços Preventivos (USPSTF).

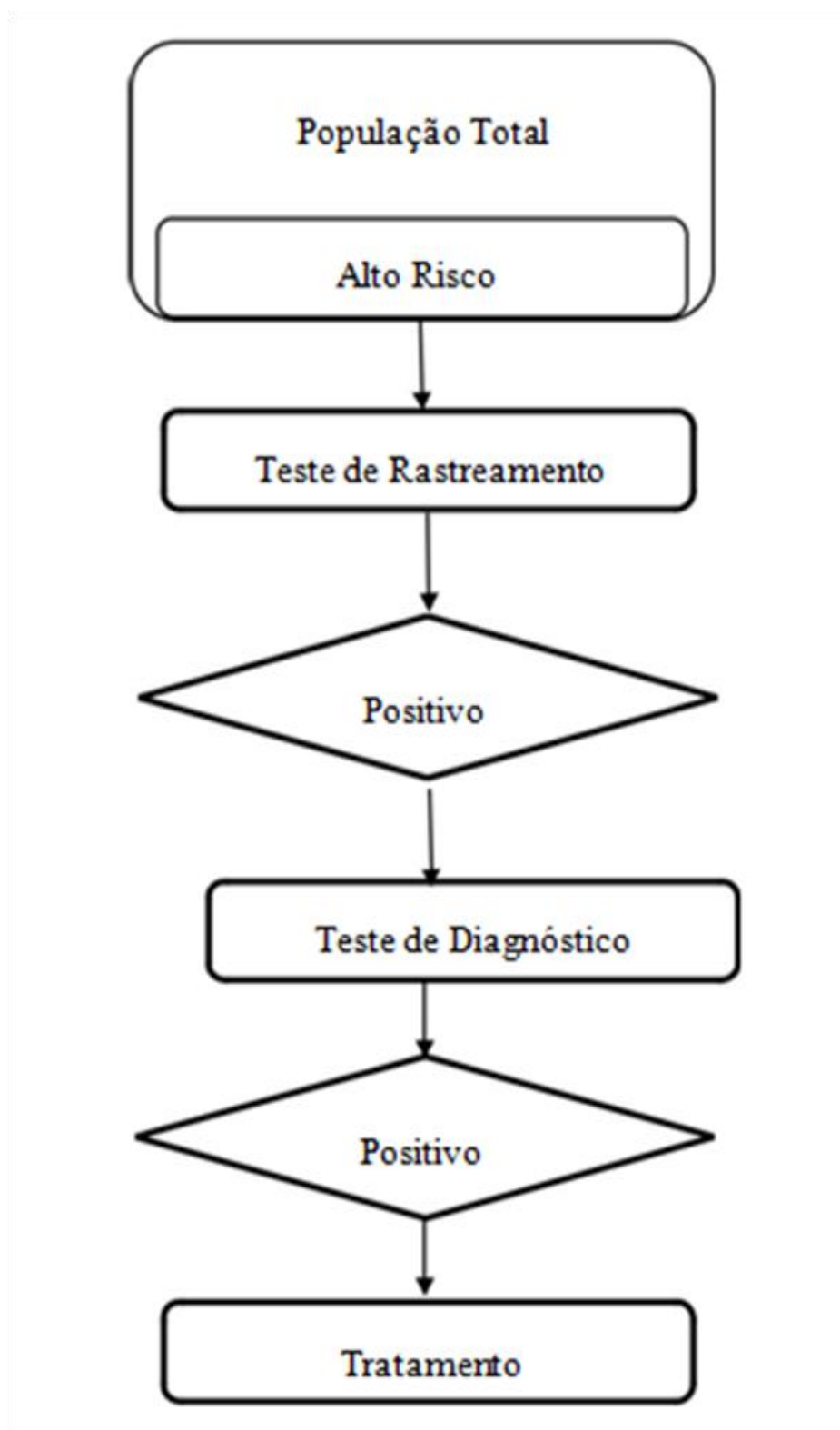
O programa de rastreamento do câncer de colo de útero, iniciado na Inglaterra em 1964, encontrou dificuldades que não haviam sido previstas. Ainda não existia um padrão de treinamento dos patologistas que examinavam as lâminas com o esfregaço de células da cérvix, o que logo se mostrou necessário dada a subjetividade advinda do exame visual. Foi observado que nem sempre lesões pré-cancerosas evoluem para o câncer e que nem todo câncer é precedido por lesões pré-cancerosas (BOYES et al., 1982). A identificação daquelas mulheres com mais alto risco de desenvolver a doença ainda não era possível e também era difícil definir a periodicidade ideal do programa. Sendo assim, a avaliação inicial do programa (KNOX, 1985) não foi favorável. Mas, devido ao fato de Finlândia, Islândia e Escócia terem conseguido diminuição da mortalidade com a implantação de programas similares, a correção dos erros e um realinhamento do programa teve início em 1988.

Se, por um lado, esta nova etapa permitiu a percepção das limitações da estratégia, ela também permitiu a constatação de um novo fenômeno (SASIENI et al., 1995). Nas coortes nascidas a partir de 1930 observou-se um declínio da mortalidade por causa específica na medida em que envelheciam, e em cada coorte o início do declínio coincidia com o início do programa de rastreamento inglês.

Ao fim, a estratégia (RAFFLE; GRAY, 2007) articulada por Holland, Cochrane, Wilson, Jungner, Knox e McKeown, baseada no racionalismo, nas evidências, na organização sistemática, na racionalização dos custos, nos princípios éticos e na certeza de que os benefícios excedem os males, acabou se mostrando procedente.

Mas, o que é mesmo rastreamento?

Figura 3 – Esquema simplificado do rastreamento



Fonte: O autor, 2016.

O rastreamento é um garimpo, onde se deseja separar uns poucos de muitos. Não se deve esperar um diagnóstico a partir do teste inicial, pois o seu propósito é outro, qual seja, separar dois grupos principais: os que vão testar positivamente daqueles que testam negativamente. O resultado positivo quase sempre leva a uma nova testagem, com maior especificidade, visando ao diagnóstico e à identificação daqueles que se submeterão ao tratamento a ser oferecido. Rastreamento é um programa sistemático, não um teste. Sua base é sempre populacional (RAFFLE; GRAY, 2007).

Na tentativa de clarear estes conceitos, algumas definições foram cunhadas ao longo do tempo, por diferentes instituições como a *US Commission on Chronic Illness*, em 1957 (US COMMISSION ON CHRONIC ILLNESS, 1957), e a *UK National Screening Committee*, em 1998 (UNITED KINGDOM, Health Department, 1998). Esta última compreendia rastreamento como um serviço de saúde pública ao qual eram submetidos membros de uma população definida, que não necessariamente percebiam estar sob risco, ou doentes, ou portando complicações de doenças. Os indivíduos de alto risco e os doentes assintomáticos, sem dúvida estariam se submetendo a um programa de rastreamento.

Para que um programa de rastreamento tenha impacto positivo sobre a saúde populacional, é preciso que todas as etapas do programa sejam cumpridas com eficiência, desde a seleção da base populacional, passando pela identificação do grupo de alto risco, da oferta de tratamento àqueles com diagnóstico, do acompanhamento daqueles com anormalidades e do suporte aos suspeitos cujo diagnóstico não se confirmou e também aos que desenvolveram a doença, a despeito de terem sido rastreados e obtido testagem negativa (RAFFLE; GRAY, 2007).

É importante identificar, para que as diferenças fiquem claras, outras situações em que indivíduos sem sinais ou sintomas se submetem a uma bateria de testes. Com o propósito de cálculos atuariais para seguros de vida, em processos seletivos de trabalho, como procedimentos de segurança (exemplo: no risco cirúrgico) ou para iniciar a prática de exercícios físicos.

Três são os vieses possíveis em programas de rastreamento: viés de tempo ganho; viés de extensão do tempo; e viés de adesão (FLETCHER, 1996). Devido ao rastreamento uma doença é encontrada mais cedo do que seria, se detectada após a ocorrência de sinais e/ou sintomas. Se a detecção e o tratamento precoces não forem mais eficazes do que se aplicados após o horizonte clínico ser atingido, pode parecer que o rastreamento aumentou a sobrevida



quando, na realidade, o indivíduo apenas viveu mais tempo sabendo-se doente. Esse é o viés de tempo ganho (*lead time bias*).

Sendo o câncer uma doença que tem o seu comportamento biológico determinado por sua identidade genética e molecular, podemos dizer que a velocidade de seu crescimento está diretamente relacionada à sua agressividade. Neoplasias malignas de um mesmo sítio orgânico, e pertencentes a uma mesma classificação anátomo-patológica, podem ter comportamentos distintos. Os testes de rastreamento são mais propensos a detectar tumores de crescimento lento, visto estarem presentes por um período maior de tempo antes de causarem sinais e/ou sintomas. Os tumores de crescimento rápido também se tornam sintomáticos mais rapidamente. Sendo assim, as taxas de mortalidade dos cânceres detectados em programas de rastreamento tendem a ser menores do que aquelas decorrentes dos cânceres diagnosticados na fase sintomática. No entanto, essa vantagem não pode ser creditada à participação do doente no programa de rastreamento. Se o fizermos estaremos incorrendo em um viés: o da extensão do tempo (*length time bias*).

O terceiro tipo resulta do quanto os pacientes seguem o conselho médico. Pacientes aderentes tendem a ter melhor prognóstico, independentemente do rastreamento.

A estratégia de busca de casos no grupo populacional de alto risco teria maior eficácia em um cenário hipotético, onde a curva de distribuição da característica que define a doença rastreada - glicemia, colesterolemia, índice de massa corpórea, carga tabágica e pressão arterial, por exemplo - obedecesse a um padrão bimodal, ou seja, as curvas relativas a doentes e não doentes tivessem mínima superposição (VIEIRA, 2011). Assim, seria possível separar o grupo que adoeceria daquele que não adoeceria. Mas um estudo conduzido na Inglaterra (LAW et al., 2004) investigou as curvas de distribuição da pressão arterial em pacientes acometidos e não acometidos de acidente vascular encefálico, e verificou grande sobreposição das curvas nas duas subpopulações. Ou seja, corroborando as ideias de Geoffrey Rose, parte dos casos foi originada na população que não é caracterizada como de alto risco.

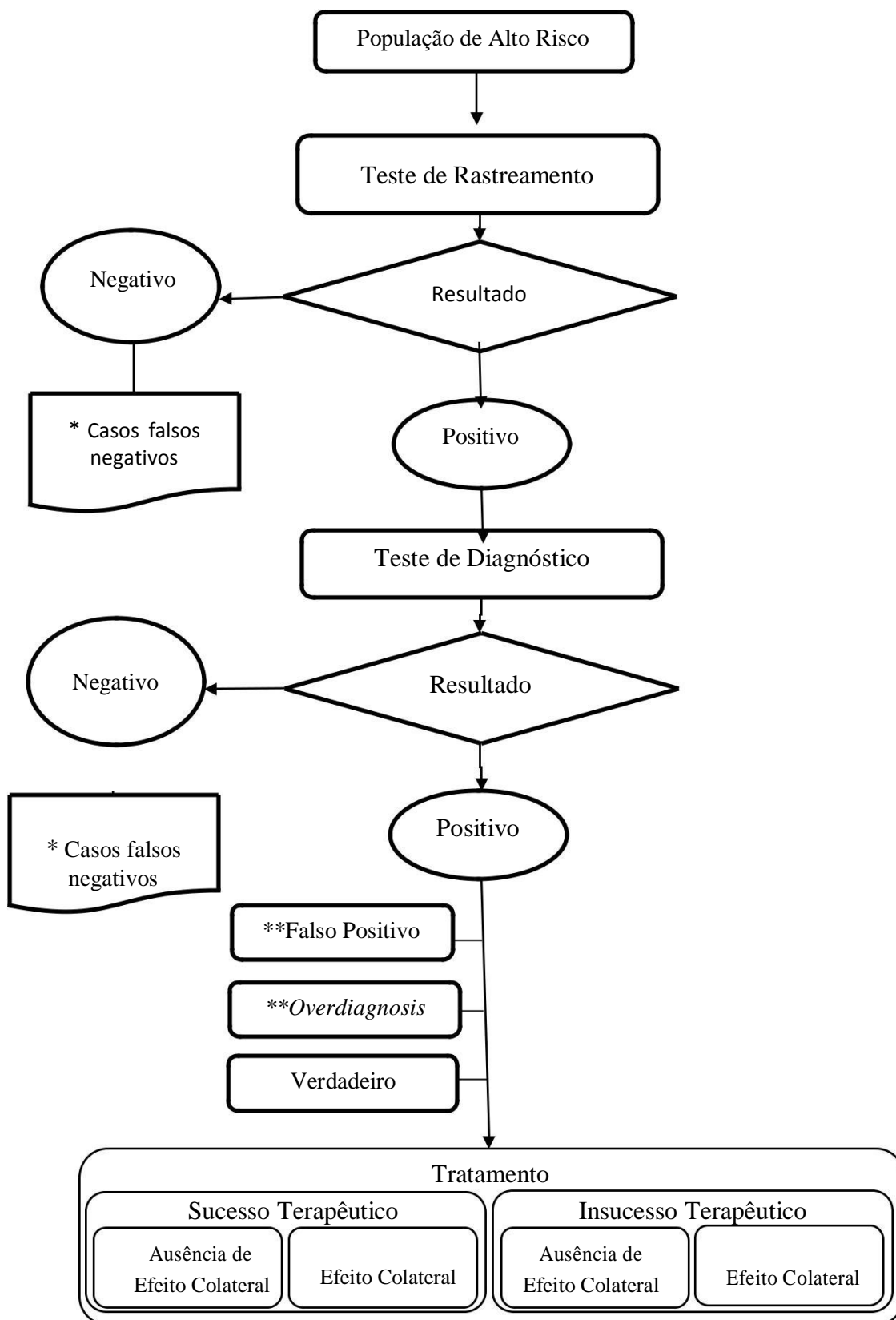
Os casos que são originados fora da subpopulação de alto risco não são detectados em um programa de rastreamento. Outra fonte potencial de casos que escapa aos programas são os falsos negativos, ou seja, aqueles portadores de doença que terá significância clínica e que resultaram negativo no teste de rastreamento e/ou no de diagnóstico.

Também não são detectados na estratégia aqueles casos originados do grupo cujos testes resultaram indefinidos quanto à presença ou ausência de doença. Não só o ponto de corte que define a doença pode mudar ao longo da história, criando uma zona de indefinição quanto à normalidade da medida - como é o caso do diabetes mellitus - como também podem ocorrer alguns achados histopatológicos que, ao serem observadas pelos patologistas, deixam dúvida quanto ao caráter maligno ou benigno da alteração.

Em um outro polo do problema, que não a ocorrência de casos que não são identificados pelo rastreamento - mas igualmente roubando eficiência do processo - a literatura tem chamado a atenção para o diagnóstico nestes programas, de alterações de imagens, de exames de análises clínicas ou de análises histopatológicas compatíveis com determinada doença, mas que, ao longo do tempo, nunca irão atingir o horizonte clínico, permanecendo latentes no organismo. Esse grande reservatório de doenças sem significância clínica, que passou a ser observado na medida em que os recursos tecnológicos evoluíram e melhoraram tanto a resolução das imagens quanto a precisão das medidas, foi abordado no livro intitulado *“Overdiagnosed – making people sick in the pursuit of health”* (WELCH, 2011). O sobrediagnóstico aqui identificado se soma aos casos falsos positivos para formar um grupo de “excesso de diagnósticos”, que será submetido a tratamento, também caracterizado como excessivo (*overtreatment*), dado que estarão postos ou para falsas doenças ou para doenças de comportamento biológico pouco agressivo.

Finalmente, a eficiência do programa depende do quanto se consegue modificar a história natural da doença ao intervirmos antes de se atingir a fase sintomática da doença (RAFFLE; GRAY, 2007). Cabe lembrar que quatro situações são possíveis em consequência da intervenção (SCHULZER; MANCINI, 1996): sucesso terapêutico e ausência de efeitos colaterais; sucesso terapêutico e ocorrência de efeitos colaterais; insucesso terapêutico sem a ocorrência de efeitos colaterais; e insucesso terapêutico, mas com a ocorrência dos efeitos colaterais.

Figura 4 - Detalhamento das possibilidades em um processo de rastreamento



\*Excesso de Diagnóstico; \*\*Incidência de casos que não são identificados no Processo;  
 Fonte: O autor, 2016.

Devido à natureza complexa e imprevisível dos vários vieses, o meio mais confiável de provar a efetividade de programas de rastreamento é demonstrar redução na taxa de mortalidade e/ou morbidade por todas as causas ou por doença específica, utilizando os Ensaio Clínicos Randomizados (RAFFLE; GRAY, 2007).

A maneira como os resultados são reportados pode influenciar a percepção da magnitude do seu benefício. Geralmente, os benefícios do programa de rastreamento são medidos da seguinte forma:

- a) Risco absoluto e redução do risco absoluto;
- b) Risco relativo e redução do risco relativo;
- c) Ganho na expectativa de vida;
- d) Custo por caso detectado;
- e) Custo por vida salva;
- f) Ganho em qualidade, ajustado aos anos de vida (QALYs);
- g) Número necessário para rastrear (NNR ou NNS).

Das medidas acima, duas merecem aprofundamento: a primeira e a última. Pela freqüente exposição a que os profissionais de saúde estão sujeitos a elas e por serem úteis para dimensionar impacto e possibilitar a comparação de diferentes estratégias de prevenção (BRASIL. Ministério da Saúde, 2010).

O número necessário para rastrear foi inspirado no conceito do número necessário para tratar (REMBOLD, 1998), visto que os dois indicadores estão ancorados na redução de risco absoluto. Assim, o número necessário para rastrear (NNR) é calculado pelo inverso da redução do risco absoluto ( $NNR = 1/RRA$ ). Por definição, representa o número de pessoas que devem participar de um programa de rastreamento, durante um determinado tempo, para se evitar uma morte ou um desfecho substituto, pela doença em questão. As vantagens do NNR é que a medida reflete tanto a prevalência da doença como a efetividade da intervenção, pode ser calculado facilmente e é intuitivamente entendido pelos profissionais da assistência à saúde e pelos seus pacientes.

É comum que os resultados dos ensaios clínicos sejam apresentados aos profissionais em termos de redução do risco relativo. Por exemplo, uma droga reduz em 40% os riscos da ocorrência de um desfecho desfavorável. Porém o que se necessita saber, de modo a determinar as políticas de saúde, não é simplesmente se existe um efeito (a resposta vai ser sim ou não), mas o quão grande será este efeito. O risco relativo não é o tipo de informação

que a tomada de decisão requer, pois, duplicando-se um risco insignificante ele ainda permanecerá pequeno, mas duplicando-se um risco comum este se torna algo alarmante. O risco relativo interessa somente aos pesquisadores. A tomada de decisão requer medidas absolutas, ou seja, a redução absoluta do risco (ROSE, 1992).

Um exemplo pode ser demonstrado se compararmos estratégias de rastreamento que geram uma mesma redução do risco relativo de 20%. A primeira doença (A) tem taxa de mortalidade de 5% e o rastreamento a reduziria para 4% (20% de 5%). A redução do risco absoluto é de 1% (5% menos 4%) e o número necessário para rastrear é 100 (1 dividido por 1% [1/RRA]). Para cada 100 pessoas não rastreadas, cinco morrerão e, para cada 100 pessoas rastreadas, quatro morrerão. Ou seja, a cada 100 rastreadas, é possível salvar uma vida. A segunda doença (B) tem uma taxa menor de mortalidade, 0,5%, e sendo assim o rastreamento reduzirá a mortalidade para 0,4% (20% de 0,5%). A redução do risco absoluto é de 0,1% (0,5% menos 0,4%) e o número necessário para rastrear é de 1.000 (1 dividido por 0,1%). Nesse caso, 1.000 pessoas teriam que ser rastreadas para se evitar uma morte. A terceira doença (C) tem uma taxa de mortalidade ainda mais baixa, de 0,05%, e o número necessário para rastrear será ainda maior. O rastreamento reduziria a mortalidade para 0,04% (20% de 0,05%). A redução do risco absoluto seria de 0,01% (0,05% menos 0,04%) e o número necessário para rastrear será de 10.000 (1 dividido por 0,01%), ou seja, 10.000 pessoas deverão ser rastreadas para se evitar uma morte (REMBOLD, 1998).

Quando a mortalidade de uma doença é pequena, mesmo que o rastreamento diminua muito o risco relativo de morte, aumenta pouco a probabilidade de um indivíduo saudável continuar saudável. Nesse sentido, Annemarie Mol (MOL, 2008) nos oferece um exemplo com números absolutos. A autora imagina uma taxa de mortalidade por ataque cardíaco de 100 por 10,000 (ou 1000 por 100,000). Um programa de promoção da saúde que estimula a atividade física regular consegue reduzir a taxa para 700 por 100,000, uma redução de 30%. Mas qual é o impacto da intervenção no risco de não morrer devido a um ataque cardíaco- ou seja, a probabilidade de continuar vivo? Ela aumenta de 99% para 99,3%. Esse exercício com números me parece importante, uma vez que a mortalidade por câncer, apesar de alta, é muito menor do que a que foi tomada como referência pela autora. No Brasil, no ano 2000, a mortalidade por 100,000 pessoas devida ao câncer de mama era de 9,74, ao câncer de próstata 8,98, de 12,13 em homens e 5,33 nas mulheres por câncer de pulmão, e de 4,32 e 4,75 por câncer colorretal, respectivamente, em homens e mulheres (INCA,2000).

Dentre suas normas e manuais técnicos, o Ministério da Saúde do Brasil publicou, em 2010, o 29º volume do que antes era chamado “Cadernos de Atenção Básica” e que passou a ser “Cadernos de Atenção Primária à Saúde”, dedicado exclusivamente ao tema “Rastreamento”.

Nos Estados Unidos da América, uma força tarefa (“United States Preventive Services Task Force – USPSTF”) conduz revisões sistemáticas periódicas da literatura científica sobre rastreamento de doenças, aconselhamentos e uso de medicamentos com propósitos preventivos. Suas recomendações ficam disponibilizadas na online, para apreciação e análise (USA, United States Preventive Services Task Force, s/d).

No Reino Unido, o “United Kingdom National Screening Committee” reviza a literatura, conduz estudos e monitora efetividade e qualidade dos Programas de Rastreamento em seus quatro países membros (Inglaterra, Escócia, País de Gales e Irlanda do Norte), certificando-se de que fazem mais bem do que mal e que seu custo é justificável.

## **1.8 Suficiências e insuficiências do diagnóstico precoce**

Nos países desenvolvidos, o foco dos cuidados clínicos mudou da cura para a prevenção. Ou seja, antecipar doenças futuras em indivíduos que se encontram saudáveis tornou-se prioridade sobre o tratamento. (GÉRVAS et al., 2008, p. 1997)

Se há ainda muitas pessoas que carecem de acesso aos serviços de saúde quando sentem a necessidade de buscá-lo, é justificável que consultas de rotina para check-up constituam quase metade das visitas médicas nos Estados Unidos? (STARFIELD et al., 2008, p.580)

“Um compromisso excessivo e irrealista com a prevenção pode destruir a capacidade de um povo de cuidar daqueles que já se encontram doentes” (HEATH, 2007, p. 19).

Desde a alarmante publicação no JAMA (Journal of American Medical Association) de que o ato médico nos Estados Unidos constitui a terceira causa de morte, gerando um total de 225.000 mortes/ano - atrás apenas do infarto agudo do miocárdio e do câncer - a preocupação em introduzir um programa de rastreamento tem como principal norteador o seu potencial de dano. (STARFIELD, 2000, p. 483)

A diferenciação entre o diagnóstico precoce de uma doença em sua fase clínica e o diagnóstico precoce em uma fase anterior – pré-doença e doença subclínica – é tarefa fundamental na apresentação desta Tese. Diagnóstico precoce de doença clínica e subclínica são componentes da dimensão chamada “Prevenção Secundária”, mas enquanto o primeiro é de efetividade indiscutível, o segundo não o é, motivo pelo qual se constitui como parte do

próprio objeto de pesquisa deste trabalho. É importante notarmos que a aceitação de que já existe doença mesmo antes dela atingir seu horizonte clínico traz consigo uma definição de doença que desvincula as alterações existentes de sua síndrome clínica. Essa dissociação abre a possibilidade para que o diagnóstico precoce investigue um espectro amplo e confuso, que começa com a antítese do *salus* – o rompimento de uma integridade original – e do *sanus* – o surgimento de uma mácula responsável por uma imperfeição. Ou seja, desde a determinação genética e a exposição aos riscos.

A resposta a esse desafio é tão difícil e complexa quanto necessária, e permanece incompleta no atual estado da arte da prevenção das doenças crônicas. Desse modo, começamos por identificar os aspectos mais sensíveis desta questão e que deverão ser aqui discutidos.

Um olhar retrospectivo sobre a literatura médica é capaz de observar que, com o passar do tempo, tem surgido um menor rigor na definição de algumas doenças de alta prevalência, expresso na redução progressiva das medidas que as definem, em um deslocamento rumo às médias populacionais. Para o diagnóstico do diabetes mellitus a medida da glicemia de jejum foi reduzida de 140 para 126 mg/dl, motivo pelo qual 1.681.000 (+14%) norte-americanos passaram a ser considerados doentes. A mudança na definição de hipertensão arterial, que considerava medidas a partir de 160 x 100 e passou para 140 x 90 mmHg, incorporou outros 13.490.000 (+35%) a esse contingente. E a diminuição nas exigências em relação ao colesterol sérico total, de 240 para 200 mg/dl, somou ainda mais 42.647.000 (+86%) pessoas ao mesmo grupo (WELCH et al., 2011). Os novos critérios trazem consigo um maior contingente de casos falso-positivos, dada a sua menor especificidade, menor valor preditivo positivo e menor razão de verossimilhança positiva.

A transformação de uma situação de risco – a elevação dos níveis séricos do colesterol, por exemplo - em doença – dislipidemia/hipercolesterolemia - se confunde com a estratégia de diminuição das medidas a partir das quais indivíduos “sadios” passam a ser considerados “doentes”. Essa lógica contamina a própria racionalidade da prevenção primária. Isso porque, no momento da história natural da doença em que deveria acontecer essa prevenção, ou seja, antes da manifestação de sinais e sintomas, passa-se a propor tratamento semelhante ao da doença manifesta. Esse feito não só aumenta o contingente de pessoas consideradas doentes em uma população, como também tira importância das medidas de prevenção. Como exemplo, e dados os limites definidos na literatura especializada no ano de 2008, teríamos naquele ano 97% de todos os americanos com idade igual ou superior a 50

anos com níveis elevados de pressão arterial, colesterol sérico ou glicemia. Mas apenas 8% das doenças cardiovasculares ocorreriam em indivíduos com uma combinação qualquer desses fatores (STARFIELD et al. 2008).

Também é preciso atentar para os riscos do uso de medicamentos em prevenção primária. A ocorrência dos efeitos colaterais de um medicamento depende da natureza do fármaco, de suas doses e de fatores idiossincráticos relacionados ao usuário. A probabilidade dessa ocorrência é independente do risco. Ou seja, quanto menor o ponto de corte para o qual se preconiza medicação com propósito de prevenção primária, menores os benefícios para uma mesma probabilidade de efeito colateral.

A busca por casos de doença assintomática em uma subpopulação de alto risco, de forma sistemática ao longo do tempo é, como já vimos, chamada de rastreamento. Dado a sua importância no escopo desta tese, os rastreamentos são discutidos à parte nesta introdução. Mas é importante que sejam feitas três observações quanto às suas insuficiências como estratégia preventiva. Primeiro, devemos saber que a implantação de um programa de rastreamento de uma doença poderá ter pouco impacto na redução da carga populacional da mesma. Isto porque um grande número de casos pode se originar da subpopulação de baixo risco individual. Nesse sentido Rose observou a ocorrência de crianças nascidas com síndrome de Down e a idade das mães. Apesar da prevalência da síndrome por cada 1000 gestações aumentar na medida em que aumenta a idade da gestante, apenas 1,1% do total de casos era originado em mães com idade igual ou superior aos 40 (ROSE, 1992). Segundo, esta prática determina o diagnóstico de um grande número de casos que são doenças de comportamento biológico pouco agressivo, fato conhecido na literatura como *overdiagnosis*, ou sobrediagnóstico. Estima-se que cerca de 50% dos cânceres de Pulmão diagnosticados a partir da radiografia de tórax e/ou exame citológico do escarro e de 60% dos cânceres de Próstata identificados devido aos altos níveis séricos de PSA constituam sobrediagnóstico (WELCH; BLACK, 2010). Por fim identificamos na prática clínica assistencial o rastreamento de doenças quando não existem estudos científicos que comprovem a sua efetividade – *overscreening*, ou sobrerastreamento. O caso do câncer de Próstata é um bom exemplo (VICKERS et al. 2012). O uso em excesso de alguns testes de rastreamento e de diagnóstico é um importante componente do custo na atenção à saúde – nos Estados Unidos, US\$ 253 bilhões em 1980, US\$ 714 bilhões em 1990 e mais de US\$ 2.2 trilhões em 2008. O American College of Physician reconheceu o problema, e tem participado do esforço de diferenciar o valor de uma intervenção, a partir da identificação de seus riscos, seus custos e



seus benefícios (QASEEM et al., 2012). Mais de US\$ 200 bilhões podem estar sendo desperdiçados anualmente, nos Estados Unidos, com tratamentos desnecessários – *overtreatment* (MOYNIHAN et al., 2012). Estima-se que naquele país morram anualmente 98.000 pessoas em decorrência de erros médicos preveníveis cometidos em ambiente hospitalar – a sexta maior causa de morte.

Vimos que o rastreamento de uma doença só se justifica quando a intervenção na fase pré-clínica determina impacto mais favorável na morbi-mortalidade do que a intervenção na fase clínica. A descoberta e a utilização de novos medicamentos têm permitido, em muitos casos, evolução cada vez mais favorável de uma doença diagnosticada na fase clínica. O tratamento do câncer de testículo, por exemplo, permite sobrevida em 10 anos de até 95% dos doentes. Se, em algum momento, o benefício de um tratamento exceder o de um rastreamento, o antigo protocolo precisará ser revisto. Ou seja, é necessário que se realize novos ensaios clínicos para a verificação da efetividade atual da estratégia. A estratégia de Promoção da Saúde também pode influenciar o impacto do programa nesse mesmo sentido. Quanto maior o acesso à informação, maior a consciência do problema, mais provável o diagnóstico precoce na fase clínica e, conseqüentemente, menor a diferença na evolução dos casos diagnosticados nas fases clínica e pré-clínica das doenças (FLETCHER, 2011).

A partir do desenvolvimento de novas tecnologias de diagnóstico, e mais especificamente dos exames de imagem mais modernos, que conseguem visão tridimensional, distinção de tecidos e detecção de lesões cada vez menores, é natural a expectativa de que, uma vez utilizados em programas de rastreamentos, tenham maior impacto na morbi-mortalidade do que as radiografias planas. Nesse sentido, um estudo Japonês avaliou com tomografia computadorizada helicoidal de tórax cerca de 4000 trabalhadores que se dividiam numa mesma proporção de fumantes e não fumantes (SONE et al., 1998). Apesar de o risco de um fumante morrer de câncer de pulmão ser ao menos 15 vezes maior do que o de um não fumante (VINEIS et al., 2004), o estudo evidenciou risco relativo do câncer de pulmão entre fumantes e não fumantes muito próximo de 1. O achado sugere que a maior definição das imagens permite a identificação de uma quantidade tão grande de cânceres com comportamento biológico pouco agressivo (sobrediagnóstico) que diluiu a força de associação entre o tabagismo e o câncer de pulmão (WELCH; BLACK, 2010). Como já visto, antes de incorporar novas tecnologias aos programas de rastreamento é preciso verificar o impacto da intervenção em ensaios clínicos bem conduzidos. Mas, para que esse impacto seja sentido na

diminuição da mortalidade usualmente é necessário mais de uma década de acompanhamento. As novas tecnologias surgem em ritmo muito maior.

Por fim, é natural que os novos conhecimentos no campo da genética tragam consigo grandes expectativas quanto ao seu uso potencial na predição e prevenção de doenças. No entanto, se o acúmulo de conhecimento que advém da Epidemiologia do Genoma Humano e da Epidemiologia Molecular está permitindo novas classificações de doenças e o desenvolvimento de terapêuticas cada vez mais particularizadas, ainda é incerto o papel que pode exercer no rastreamento populacional de doenças como o câncer (COULTER, 2001). Se por um lado, ao nos aproximarmos da mutação genética e das “feridas” do DNA ficamos face a face com a pedra fundamental das doenças, por outro estamos nos deparando com o extremo do reducionismo biomédico na compreensão de sua gênese. Se constituem condições causais necessárias para a ocorrência do câncer, não são suficientes visto que o processo fisiopatológico se enreda em etapas de desarranjo que se sucedem na medida em que cresce a instabilidade genética. Tudo isso dentro de um contexto sistêmico que, dentre outras coisas, envolve microambientes intra e extracelulares, vigilância imunológica e angiogênese.

Duas são as principais ideias que dão sentido ao diagnóstico precoce e às estratégias de rastreamento: a existência de doença em fase pré-clínica, e a existência de alterações orgânicas pré-patológicas. Sempre durante período de tempo longo o suficiente para que possa ser detectado por exames periódicos. É preciso separar, no entanto, as alterações que evoluirão para suas manifestações indesejáveis daquelas que não o farão, e deveriam ser entendidas somente como uma variação da normalidade.

Ainda são poucos os marcadores do comportamento biológico dessas alterações. Consequentemente, as classificações e a nomenclatura que identificam essas alterações ainda não as separam. Desse modo, um pólipo intestinal adenomatoso ainda é identificado sempre dessa mesma forma, tenha ele potencial de evoluir para câncer ou não. Um câncer de Próstata recebe este rótulo, quer seja ele uma doença indolente e destinada a permanecer para sempre em seu local de origem, quer seja agressivo, com forte potencial de invasão e metastização. Nesse sentido, já se observa no meio científico especializado a existência de propostas para reclassificações, como acontece, por exemplo, com o câncer de mama (ANDRE; PUSZTAI, 2006).

Se um encadeamento de alterações em estruturas e/ou processos orgânicos ainda pertence aos domínios do período de indução, então as ações preventivas aí impostas deverão ser entendidas como de nível primário. Se pertencentes ao período de latência, então a

prevenção será secundária e dirá respeito às estratégias de rastreamento. Acontece que os novos conhecimentos e a concepção da categoria de pré-doença dificultam a identificação clara dessa fronteira. Por exemplo: a detecção de mutação no gene BRCA1, fortemente associada ao câncer de mama, deve ser compreendida como a presença de um fator de risco, como uma pré-doença ou como doença subclínica? Se for considerada doença, então o teste genético que a identifica pode ser considerado dentro de uma estratégia de rastreamento. Senão, o que justificaria a sua investigação dentro da lógica da prevenção primária? O raciocínio ganha complexidade se observarmos que já existem propostas de intervenção “terapêutica” frente a essa situação, que vai da administração de antiestrogênicos às propostas de mastectomia. Da mesma forma, podemos observar que as dislipidemias estão classificadas dentro dos capítulos das doenças metabólicas. Mas se elas comumente não causam sintomas por si só, seriam melhor definidas como doença pré-clínica, pré-doença ou como um fator de risco para a doença aterosclerótica?

A ideia de pré-doença permeia toda a medicina contemporânea, e abrange a maioria dos sistemas orgânicos (VIEIRA, 2011). A literatura médica atual é farta de exemplos, como aqueles apontados no Quadro 1.

Quadro 1 - Exemplos de Pré-doença

Sistema Orgânico	Doença	Pré-doença
Sistema Nervoso	Doença de Parkinson	Pré-Parkinson
	Demências	Déficits cognitivos leves
Sistema Cardiovascular	Doença aterosclerótica	Aterosclerose subclínica
	Hipertensão arterial	Pré-hipertensão
Sistema Endócrino	Obesidade	Sobrepeso
	Diabetes mellitus	Pré-diabetes
	Osteoporose	Osteopenia
	Hipotireoidismo	Hipotireoidismo subclínico
Sistema Cardiovascular e Endócrino	Obesidade + Dislipidemia + Hipertensão arterial + Diabetes mellitus	Síndrome metabólica
Sistema Reprodutor	Câncer de colo de útero	Neoplasia intraepitelial cervical (NIC)
Sistema Digestório	Câncer colorretal	Pólipos adenomatosos colorretais

Fonte: O autor, 2016.

Essa ideia tem origem na oncologia do início do século XX, quando a observação de alterações histopatológicas identificadas por diferentes patologistas ora como câncer e ora como lesão benigna evidenciou a ausência de uma linha nítida que separasse lesões benignas e malignas e suscitou a ideia de que o câncer poderia ser um processo evolutivo a partir de lesões iniciais pré-cancerosas (LEVIN, 1912). O termo pré-diabetes apareceu na literatura médica por volta de 1940, embora à época fosse usado para se referir ao que hoje é chamado de diabetes gestacional (JACKSON; WOOLF, 1956). Pré hipertensão é um termo mais recente e foi introduzido em 2003 (KAPLAN; ONG, 2007).

Por fim, a assunção de um diagnóstico de pré-doença induz a pelo menos duas concepções: de que a doença fatalmente irá se estabelecer - caso nenhuma intervenção seja imposta, e de que a maioria dos doentes é oriunda do grupo populacional de pré-doentes. No entanto 20 a 30% dos indivíduos classificados como portadores de pré-hipertensão arterial normalizam seus níveis tensionais sem qualquer intervenção. Da mesma forma níveis de glicemia de jejum entre 100 e 110 mg/dl - conceitualmente um estado de pré-diabetes, quando acompanhados por até vinte anos não apresentaram risco maior do que os indivíduos com glicemia normal tanto para retinopatia, nefropatia e neuropatia quanto para eventos cardiovasculares maiores (KAPLAN; ONG, 2007).

## 2. A DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

Metade das mortes súbitas devidas a doença cardíaca coronariana em homens e 64% delas nas mulheres acontecem sem manifestação anterior de doença, e a maioria desses indivíduos não era classificada como de alto risco, de acordo com a estratificação pelo escore de Framingham. (TOTH, 2008, p.1248)

### 2.1 A doença aterosclerótica

O termo aterosclerose deriva do grego atero (caldo ou pasta) e sclerosis (endurecimento). Segundo uma revisão histórica (STAMLER, 2005), a primeira referência na literatura médica vem de 1727, quando a necrópsia de um homem de 75 anos que havia morrido em decorrência de um ataque de apoplexia evidenciou hemorragia cerebral e uma artéria aorta internamente coberta por material graxo, por vezes ossificado e rompido. Em 1793, a necrópsia de um médico inglês, que havia sofrido durante mais de vinte anos de dores no peito, evidenciou o miocárdio do ventrículo esquerdo esbranquiçado, de aparência opaca, com infiltração linfática de um exsudato coagulado em torno de ramos da artéria coronária semelhantes a tubos ósseos. Na segunda metade do século XIX os estudos microscópicos de patologia celular iniciados por Virchow e seus colegas identificaram a aterosclerose como uma entidade patológica própria, caracterizada por um acúmulo de colesterol e outros lípidos nas paredes das artérias.

O processo de formação das placas ateromatosas surge como resposta à injúria endotelial vascular, gerando comprometimento funcional desse endotélio. A agressão pode ser devida a forças mecânicas, como na hipertensão arterial, a toxinas exógenas como as encontradas no tabaco, à exposição a proteínas anormalmente glicosiladas – como acontece no Diabetes mellitus, a lípidos ou lipoproteínas oxidadas ou a agentes infecciosos virais ou bacterianos. A exposição a esses fatores reduz a produção endotelial de óxido nítrico, diminuindo a capacidade vasodilatadora e prejudicando a função protetora de barreira do endotélio vascular. A disfunção endotelial acarreta o surgimento de variadas moléculas de adesão e o influxo de lípidos e de monócitos para baixo da camada íntima arterial, dando início ao acúmulo localizado de gordura e à inflamação. A seguir proliferam as células de músculo liso da parede vascular e surge uma cápsula fibrosa sobre o núcleo gorduroso. O

processo inflamatório desse fibroateroma é crônico e se faz acompanhar de reparação contínua e consequente calcificação (GOTTLIEB et al., 2000; LUSIS, 2000). Tudo isso ocorre sob o efeito modulador de genes e de manifestações epigenéticas que ainda são mal compreendidas (HOLDT; TEUPSER, 2013).

Os acidentes vasculares cerebrais podem ser isquêmicos – transitórios ou não - ou hemorrágicos. A doença aterosclerótica coronariana pode determinar uma isquemia silenciosa, sem sinais nem sintomas, ou se manifestar como angina estável, angina instável, através de equivalentes anginosos - sintomas não dolorosos como sudorese, náusea, vômitos, palidez, dispnéia, hemoptise, tosse, pré-síncope ou síncope - do infarto agudo do miocárdio, de arritmias cardíacas, ou de morte súbita. Os eventos cardiovasculares maiores dizem respeito às mortes, súbitas ou anunciadas, por causa vascular aterosclerótica, ao infarto do miocárdio e aos acidentes vasculares cerebrais (BRASIL, Ministério da Saúde, 2006).

As manifestações clínicas da doença cardiovascular aterosclerótica não são devidas somente à existência da ateromatose, mas à ocorrência de um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio nos tecidos irrigados pela artéria doente. É a insuficiência crítica de sangue e de oxigênio que determina a isquemia, necrose tecidual e toda a morbimortalidade associada. A obstrução aguda de um leito arterial decorre da formação de um trombo sobre uma placa aterosclerótica fraturada devido a uma instabilidade de causa inflamatória - a aterotrombose. Aterosclerose sem trombose é, em geral, uma doença benigna. O risco de ruptura da placa depende mais da vulnerabilidade dessa (tamanho e consistência do núcleo ateromatoso; espessura da cápsula fibrosa que cobre o núcleo; processos de inflamação e reparo dessa cápsula) e da trombogenicidade, do que do tamanho da placa ou da severidade da estenose arterial (PASTERKAMP; FALK, 2000).

A doença aterosclerótica não consiste em patologia associada a um gene único, como é o caso da Doença de Huntington e da Distrofia Muscular de Duchenne (HOLDT; TEUPSER, 2013). Faz parte de um grupo de doenças de determinação genética complexa. Depende de mutações ou alterações epigenéticas variadas em diferentes sítios genéticos. Essas situações podem ser comuns sem que venham a ser responsáveis por doença. É a combinação desses padrões com fatores não genéticos que vão resultar em doença (RAFFLE; GRAY, 2007). O estudo GWAS (*Genome-Wide Association Study*) identificou 58 sítios com genes relacionados à aterogênese. Desse total, 23 são também a sede de genes relacionados a fatores de risco da doença aterosclerótica, como as dislipidemias, o Diabetes mellitus e a Hipertensão arterial. Merecem destaque os sítios Chr9p21.3, Chr6p24.1 e Chr1p13.3 e os genes

ANRIL/CDKN2B-AS1, PHACTR1, CELSR2, PSRC1, MYBPHL e SORT1, cujos mecanismos de ação ainda estão pouco esclarecidos (HOLDT; TEUPSER, 2013). Sobrediagnóstico e penetrância genética são inversamente relacionados (WELCH, 2011).

## 2.2 Os fatores de risco

A ideia de um fator de risco para as DCV apareceu pela primeira vez na literatura médica em 1961 (KANNEL et al., 1961). No entanto não existe um único fator de risco para a doença aterosclerótica. A primeira tentativa de ir além dessa abordagem unifatorial do risco aconteceu na Nova Zelândia, em 1993 (JACKSON et al., 1993). Em 1994 as Sociedades Europeias de Cardiologia também propuseram considerar a hipertensão arterial e os níveis séricos de colesterol no cálculo do risco de um evento aterosclerótico (PYÖRALA et al. 1994). Em 1995 foi publicado um estudo escocês, da cidade de Sheffield, que se tornou base para várias outras diretrizes britânicas e europeias. Mas o principal avanço na utilização conjunta de fatores de risco veio em 1998, com a publicação de um artigo escrito pela equipe do *Framingham Heart Study* (WILSON et al. 1998). A partir daí passou a ser possível estimar o risco absoluto de desenvolvimento de doença coronariana, para o período de uma década de vida, dados o sexo e a faixa etária, a pressão arterial sistólica, o colesterol total, a fração HDL do colesterol, o diagnóstico de diabetes e o conhecimento sobre o hábito tabágico (LOTUFO, 2008).

Existem fatores de risco da aterosclerose que não são susceptíveis de intervenção, como a história familiar e a idade, mas vários são potencialmente controláveis, tais como o tabagismo, o sedentarismo, o consumo excessivo de álcool, gorduras e sódio e, principalmente, a hipertensão arterial e o diabetes mellitus (BRASIL, Ministério da Saúde, 2006).

Alguns autores observam que os fatores de risco podem ou ter um período de incubação longo e se relacionar ao desenvolvimento da aterosclerose, ou então às alterações da placa aterosclerótica vascular que antecedem a isquemia, tais como inflamação e ruptura da placa e trombose arterial. A possibilidade de detecção desses fatores de risco mais proximais, especificamente os marcadores inflamatórios, poderia ser de grande utilidade como preditor de doença clínica (KULLER, 2001).



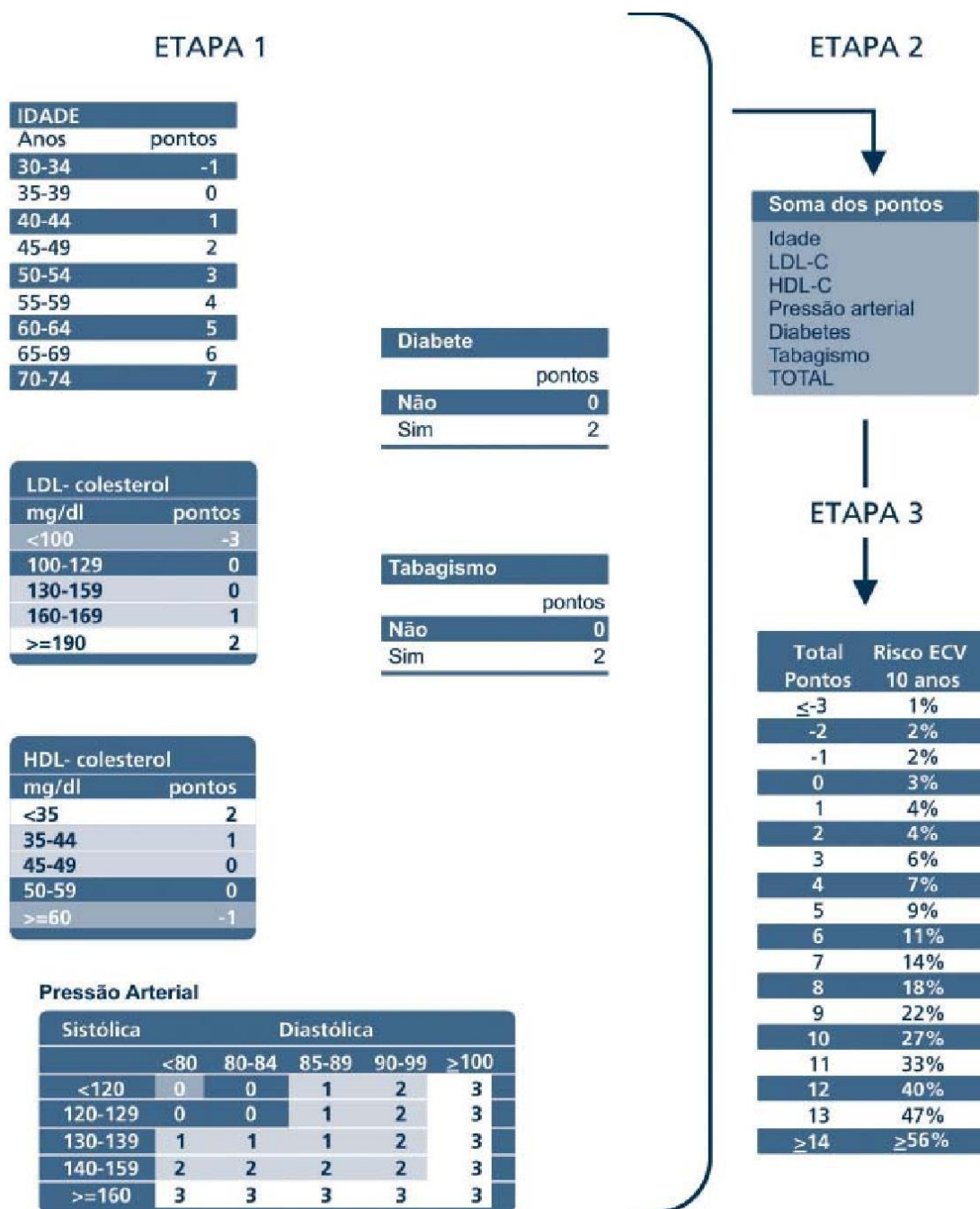
### 2.3 A predição e a estratificação de risco

São várias as vantagens da abordagem multifatorial na predição da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores. A ideia de risco contínuo substitui a dicotomia. O risco absoluto a partir do qual se inicia a terapêutica não é fixo. E também é menor a possibilidade de tratamento de um único fator de risco em separado (WOOD; KOTSEVA, 2005).

Por ser de etiologia multifatorial é importante que, na estimação do risco da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores, todos esses fatores sejam considerados. Na prática, a agregação dos riscos tem efeito multiplicativo e um indivíduo portador de vários deles, ainda que em níveis de pequena significância clínica, pode se encontrar sob maior risco do que outra pessoa portadora de apenas um fator em níveis muito mais altos (WOOD; KOTSEVA, 2005).

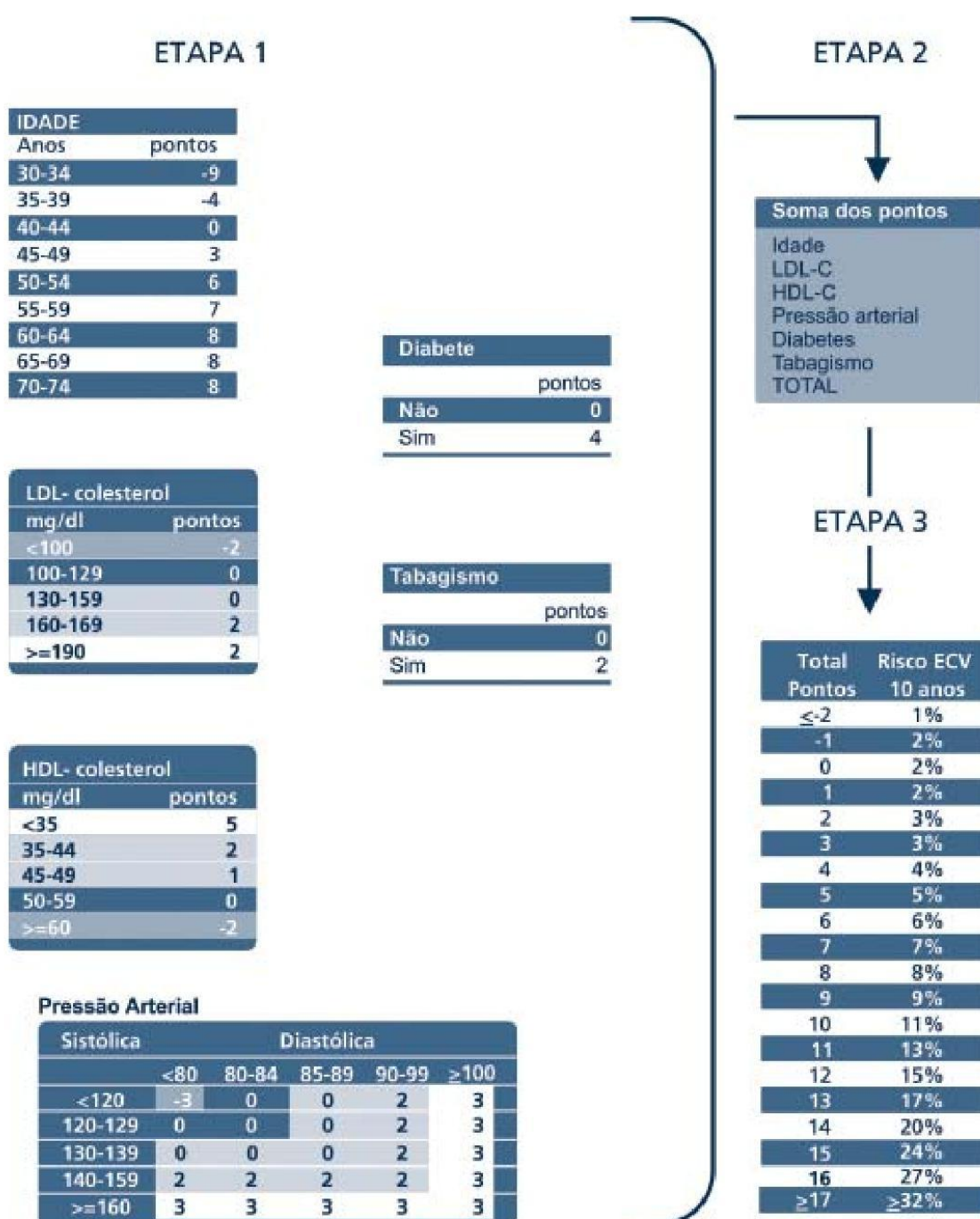
O uso dos modelos multivariados de predição de risco na prevenção de eventos ateroscleróticos tem sua origem nos Estados Unidos, em 1984, quando o *Lipid Research Clinics Programs* apresentou evidências de que o uso de colestiramina estava associado à redução do risco de doença cardíaca coronariana. A seguir, o *National Heart, Lung and Blood Institute* criou o *National Cholesterol Education Program* (NCEP) com o objetivo de elaborar recomendações a respeito da detecção, avaliação e tratamento das hipercolesterolemias em adultos. O primeiro Painel – Adult Treatment Panel I, ou ATP I – foi publicado em 1988, e se baseava nos níveis séricos do colesterol-LDL para definir os limites que determinavam tanto a necessidade de início de tratamento quanto as metas terapêuticas. A medida de referência foi, então, de níveis  $\geq 160$  mg/dl, pois o risco de doença cardíaca coronariana aumentava significativamente a partir deste valor. Um segundo argumento para justificar a escolha foi o de que correspondia ao 75º percentil das medidas da população adulta norteamericana. Assim um quarto daquela população passou a apresentar esse fator de risco e, conseqüentemente, a estar suscetível a seu tratamento em uma época em que poucas terapias específicas seguras estavam disponíveis (PSATY; WEISS, 2014). O documento se referia somente à prevenção primária e indicava tratamento também para aqueles com níveis séricos de colesterol LDL entre 130 e 159 mg/dl “e” que apresentasse ao menos dois outros fatores de risco para a doença aterosclerótica (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH/NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), 2001).

Figura 5- Escore de Framingham revisado para Homens



Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. (Cadernos de Atenção Básica, n. 14) (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Figura 6 - Escore de Framingham revisado para Mulheres



Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. (Cadernos de Atenção Básica, n. 14) (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

O segundo Painel (ATP II) reafirmou a importância das orientações anteriores e acrescentou orientações sobre a prevenção secundária, estabelecendo que adultos com doença cardíaca coronariana estabelecida deveriam ter como meta terapêutica um colesterol LDL  $\leq 100$  mg/dl (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH/NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), 2001). O ATP III, em 2001, manteve as recomendações anteriores e ainda acrescentou outras, pertinentes à prevenção primária em pessoas com múltiplos fatores de risco. Diabéticos passaram a ser considerados portadores do mesmo nível de risco que pessoas com doença coronariana estabelecida. Pessoas com risco elevado de evento coronariano nos 10 anos seguintes, calculado a partir da equação de Framingham, passaram a ser sujeitos a tratamentos mais intensivos. O nível de colesterol LDL ótimo passou a ser  $< 100$  mg/dl, rigor que também se fez notar nos níveis de colesterol HDL considerados indesejáveis – antes 40, e agora 35 mg/dl. Também preconizou tratamento para trigliceridemia  $\geq 200$  mg/dl (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH/NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), 2001).

O protocolo elaborado pelo American College of Cardiology e pela American Heart Association, divulgado em 2013, modificou substancialmente as recomendações anteriores (GOFF et al., 2013). Para os portadores de doença cardíaca coronariana estabelecida expandiu o tratamento para todos os indivíduos, inclusive aqueles com colesterol LDL  $< 100$  mg/dl - um acréscimo estimado em 2,4 milhões de pessoas usando estatinas regularmente. O limite desejado para os diabéticos caiu de  $< 100$  para  $< 70$  mg/dl – o que somou mais 2,2 milhões de indivíduos ao grupo medicado. E todos aqueles com níveis de colesterol LDL entre 70 e 189 mg/dl e risco de um evento coronariano maior que 7,5% - ao invés dos 10% anteriores, também foram incorporados ao grupo sob tratamento medicamentoso – mais 15.1 milhões de pessoas. Os novos critérios e as novas recomendações identificam 48,6% da população adulta norte-americana como elegível para a terapia com estatina. A maior parte deles – 10,4 milhões – sem doença cardiovascular alguma (PENCINA et al., 2014). Além disso, os fatores com maior peso na determinação do risco global de um evento coronariano são a idade, o tabagismo e a hipertensão arterial, para os quais a terapia deveria ser a interrupção do tabagismo e o tratamento anti-hipertensivo, e não as estatinas (DIDKER; COOK, 2013).

Também em 2013 a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (XAVIER et al., 2013), em substituição à quarta versão do documento, originada em 2007 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). A equação de predição de risco adotada no documento foi o Escore de Risco Global, enquanto a ferramenta adotada pelas Sociedades norte-americanas foi a *Pooled Cohort Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Equation*. Seguindo a mesma lógica que acompanhou as atualizações daquele país houve um maior rigor na identificação dos estratos de risco, feita agora com maior sensibilidade e menor especificidade. No mesmo sentido foram modificadas as medidas do colesterol LDL tomadas como meta, que caiu, no estrato de risco médio, de < 130 para < 100 mg/dl, e no de alto, de < 100 para < 70 mg/dl.

Merece atenção a redução na capacidade preditiva de eventos cardiovasculares a partir dos níveis de LDL colesterol cada vez mais baixos. Da mesma forma, as Razões de Verossimilhança Positivas ofertadas pelos novos níveis de LDL colesterol também são menores do que as anteriores, o que determina menores probabilidades pós-teste de doença (FLETCHER et al., 1996). Os desfechos para os quais o risco é estimado também são diferentes. Além do infarto agudo do miocárdio (IAM) e do acidente vascular encefálico (AVE), a diretriz brasileira incluiu nesse espectro a insuficiência vascular periférica (IVP) e a insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A expansão das possibilidades clínicas para as quais o risco é calculado traz consigo um aumento da probabilidade de que estejam presentes, e isso será sempre traduzido como um maior risco absoluto.

No ano seguinte, 2014, a mesma Sociedade publicou a I Diretriz de Prevenção Cardiovascular (SIMÃO et al., 2014). Da mesma forma como o documento norte-americano havia feito antes em relação aos diabéticos, aqui os portadores de doença renal crônica foram adicionados ao grupo de maior risco, equivalente ao de quem já tem doença aterosclerótica instituída. Também transformou em indivíduos de alto risco aqueles caracterizados como de risco intermediário pelo modelo preditivo, mas que apresentem ao menos um fator dito agravante: história familiar de doença aterosclerótica coronariana prematura; síndrome metabólica; micro ou macroalbuminúria; hipertrofia ventricular esquerda; altos níveis séricos de proteína C reativa; e evidência de doença aterosclerótica subclínica. Por fim, aqueles com idade maior que 45 anos e que ainda estiverem no estrato de risco intermediário deverão ter calculado o seu risco de sofrer um evento aterosclerótico no restante de sua vida (ao invés de nos próximos 10 anos). Se o resultado encontrado

superar a probabilidade de 0,39 em homens ou 0,20 nas mulheres, então eles deverão ser reclassificados como indivíduos de alto risco. Um aspecto positivo se refere à abordagem que é feita sobre o tabagismo, dieta, atividade física e o papel dos fatores psicossociais na prevenção das doenças cardiovasculares, como a baixa condição socioeconômica, a falta de apoio social, o stress – inclusive no ambiente de trabalho, a depressão, ansiedade, “hostilidade” e “personalidade tipo D” (grifos não presentes no documento).

A despeito das vantagens da abordagem multifatorial do risco, se impõe a identificação de algumas limitações dessas ferramentas. Quando o risco for calculado em pacientes sob dieta ou em uso regular de anti-hipertensivos ou hipolipemiantes o risco absoluto obtido a partir do escore estará subestimado, visto que o verdadeiro risco se relaciona aos níveis a que o indivíduo ficou exposto ao longo da vida. Além disso, a função de risco foi estipulada a partir de informações sobre uma população específica. Sua aplicação em outras populações de diferente perfil resulta em diminuição da acurácia do método. Assim, o risco será subestimado quando a ferramenta for aplicada a uma população de maior risco e superestimado quando a população for de menor risco (WOOD; KOTSEVA, 2005).

Nos Estados Unidos da América, a probabilidade de Doença Cardíaca Coronariana tomada como o limite a partir do qual se indica ação preventiva intensiva foi estipulada como o risco  $\geq$  a 2% ao ano. O mesmo limite tem sido recomendado pela Joint European Societies (WOOD et al., 1998).

#### **2.4 A proposta de identificação da pré-doença e da aterosclerose subclínica**

Apesar de terem sido originados em tempos diferentes, é importante situar a ideia de pré-doença dentro do modelo de Leavell & Clark (1976), baseado na história natural das doenças. Pré-doença estaria, obviamente, antes da fase de doença. Ou seja, na fase de susceptibilidade, quando acontece a exposição aos riscos e a indução das doenças. A seguir tem início a doença, mas ainda sem manifestação de sinais ou sintomas, numa fase chamada subclínica, ou período de latência.

O diagnóstico precoce da aterosclerose pode identificar quatro fases distintas do processo: exposição a fatores de risco; alterações orgânicas pré-patológicas, ou fase de pré-doença; doença subclínica; e doença em fase clínica inicial. Sendo assim, uma pergunta deve ser feita: em qual etapa da história natural da aterosclerose, a detecção de anormalidades

diminuirá a probabilidade de doença avançada ou morte? A detecção de genes mutantes? De disfunção endotelial e vasomotora? De expressão das moléculas de adesão no endotélio? Ou, por fim, de isquemia subclínica? Se constituem condições causais necessárias, não são suficientes, visto que o processo fisiopatológico se enreda em etapas de desarranjo que se sucedem ao longo do tempo, e que sempre poderão ou não acontecer.

A aterosclerose subclínica compreende, então, fenômenos que vão desde as reações iniciais à exposição aos riscos, especialmente a disfunção endotelial, até a existência de placas ateromatosas calcificadas instáveis. Apesar da literatura médica não fazer esta distinção, não me parece correto manter sob uma mesma classificação estados clínicos tão distintos. A fase de disfunção endotelial, da expressão das moléculas de adesão e do influxo inicial de lípidos para o espaço médio-intimal poderia ser melhor compreendida como uma fase de pré-doença, e as fases compreendidas entre a existência do ateroma até a instabilização da placa e a ocorrência de isquemia, como doença subclínica. A identificação dos limites entre o período de indução e o de latência irá permitir um refinamento na discussão do diagnóstico precoce da DCV aterosclerótica e a identificação – e diferenciação – precisa das intervenções que são pertinentes à prevenção primária, daquelas pertencentes ao universo do rastreamento e da prevenção secundária.

A análise de dados do *National Health and Nutritional Examination Survey* (NHANES) III permitiu estimar a proporção da população americana pertencente aos estratos de risco baixo, intermediário e alto para a doença cardíaca coronariana - respectivamente 35, 40 e 25% do total. A realização de alguns testes tem sido proposta como para a verificação da existência de doença arterial subclínica como um complemento à verificação do risco de eventos cardiovasculares. Sua realização está indicada para o grupo intermediário, com risco entre 6 e 20% em 10 anos – probabilidade pré-teste. Os resultados dos testes podem modificar essa probabilidade – probabilidade pós-teste, alterando também a classificação de risco do indivíduo, ou para a faixa de baixo risco ou para a de alto risco ( $\geq$  a 2% ao ano), onde ações preventivas intensivas são indicadas (GREENLAND et al., 2001).

O ultrassom modo B é um procedimento seguro e não invasivo que permite visualizar o lúmen e a parede das artérias selecionadas, incluindo carótidas, aorta e femoral. Aumento na espessura da camada íntima (hiperplasia fibromuscular) está associado com o envelhecimento e o espessamento da média (hipertrofia do músculo liso) está associada à hipertensão arterial (GREENLAND, 2005).

O ultrassom no modo B também pode ser usado para fornecer informações de placas ateroscleróticas à ruptura, fenômeno que antecede a trombose e/ou embolização nas isquemias agudas. Essa aplicação, no entanto, carece de maiores pesquisas antes de ser preconizada (FAYAD; FUSTER, 2001). Tanto no Estudo do risco de aterosclerose nas comunidades (ARIC) quanto no Estudo de Saúde Cardiovascular foi observada associação positiva entre o espessamento das camadas íntima e média (IMT) das artérias carótidas e a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (GREENLAND, 2005). Dificuldades pertinentes ao controle de qualidade representam uma barreira ao uso rotineiro do IMT das carótidas na prática médica (GREENLAND, 2005).

Doença arterial periférica (PAD) se refere à aterosclerose dos ramos que suprem de sangue as extremidades inferiores, e pode ser suspeitada através do Índice de pressão arterial tornozelo braquial (ABI). Sendo a aterosclerose uma doença sistêmica não é incomum que indivíduos com um leito arterial acometido também apresente a doença em outros sítios. Realmente, a concomitância de PAD e doença cardíaca coronariana ou doença cerebrovascular justificam a detecção da PAD por meio do ABI uma maneira de identificar indivíduos com risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores (GREENLAND, 2005).

Um ABI < 0,90 em qualquer das pernas é considerado evidência de PAD e valores menores indicam doença mais avançada. Quando a PAD é definida por um ABI < 0,90, 15 a 20% dos adultos com idade maior que 55 anos recebem o diagnóstico de PAD, em sua maioria assintomáticos (WEITZ et al., 1996). PAD assintomática é duas a três vezes mais comum do que doença acompanhada de claudicação intermitente (MCDERMOTT et al. 2001).

De fato, doença arterial periférica (PAD) detectada por meio do índice de pressão arterial tornozelo braquial (ABI) em homens e mulheres com idade média de 66 anos predisse um aumento importante da mortalidade devida a eventos cardiovasculares maiores (RR:6,6; IC95%:2,9-14,9), mortalidade por doença coronariana (RR:5,9; IC95%:3,0-11,4) e mortalidade por causa não especificada (RR:3,1; IC95%:1,9-4,9) (CRIQUI et al., 1992).

O diagnóstico de PAD por ABI é simples, barato e não invasivo e na mão de examinadores experientes atinge sensibilidade de 90% e especificidade de 98% (OURIEL, 1982). O seu uso mais difundido entre indivíduos assintomáticos na prática médica generalista tem sido preconizado por alguns protocolos de conduta clínica. Este uso se aplica a indivíduos com mais de 55 anos, ou em fumantes, ou em diabéticos. Resultados < 0,90 de ABI nessas



categorias representam risco 2 a 5 vezes maior de evento coronariano quando comparado a um resultado de ABI normal (GREENLAND et al. 2000).

A presença de calcificação dentro da parede da artéria coronária é um marcador altamente específico de aterosclerose coronária (O'ROURKE et al. 2000). A deposição do cálcio na artéria coronária pode ocorrer em lesões ateroscleróticas precoces, mas a quantidade de cálcio coronariano é maior nas lesões avançadas, tanto em homens como mulheres com idade entre 50 e 60 anos (RAGGI et al., 2000). A calcificação coronariana é mais comumente detectada através de tomografia computadorizada.

O cálcio coronariano é quantificado usando-se um escore onde a área da placa calcificada é multiplicada por um coeficiente estimado com base na máxima densidade da lesão (AGATSTON et al., 1990). O escore vai de 0 (nenhum cálcio) até 1000 – ou até mais, em casos muito severos. A média e a mediana aumentam com a idade e homens geralmente têm maior pontuação do que mulheres da mesma idade (RAGGI et al., 2000).

Uma coorte de 926 indivíduos assintomáticos foi acompanhada por um tempo médio de 3,3 anos após a realização da tomografia das coronárias e do cálculo do escore de cálcio. Foi evidenciado um gradiente de risco positivo entre o escore de cálcio coronariano e a incidência de doença cardiovascular (WONG et al., 2000). Os resultados são consistentes com a literatura (O'MALLEY et al., 2000). Pontuação maior que 1000 em indivíduos assintomáticos sugere risco muito alto para eventos cardiovasculares em um curto prazo (WAYHS et al., 2002).

Avaliação tecnológica conduzida pela *American Heart Association* e pelo *American College of Cardiology* encontraram evidências insuficientes para recomendar a realização de tomografia coronariana como rastreamento populacional da doença aterosclerótica (O'ROURKE et al., 2000).

O eletrocardiograma com estresse por exercício tem sido extensamente estudado e avaliado. O exercício físico é utilizado como estressor fisiológico com o propósito de gerar evidências de perfusão sanguínea miocárdica insuficiente para uma demanda aumentada pelo estresse. As evidências podem se apresentar em alterações do traçado eletrocardiográfico, na diminuição da capacidade de esforço ou, ainda, na ocorrência de dispnéia, angina ou síncope. Como o aparecimento de alterações eletrocardiográficas geralmente exige uma restrição substancial do fluxo coronariano, doença arterial menos evidente muitas vezes não é detectada, resultando em teste falso negativo. Para além disso, quando o teste é realizado em

população de baixo risco aumentam os resultados falso positivos (GIBBONS et al. 1997). Mesmo assim, estudos como o *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* e o *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) tem subsidiado a utilidade do eletrocardiograma sob estresse de exercício em indivíduos assintomáticos com risco intermediário de evento coronariano.

Doença arterial periférica subclínica também foi associada a prejuízo no desempenho funcional e na mobilidade. Alterações na substância branca cerebral observadas em imagens obtidas por Ressonância Nuclear Magnética em pacientes sem história prévia de doença clínica cerebrovascular foram associadas a piores níveis de performance física e aterosclerose subclínica a maior fragilidade entre idosos (NEWMAN et al., 2003).

Em uma proposta mais extrema de investigação dos eventos iniciais do processo ateroscleróticos, a avaliação da modulação do tônus vasomotor pelo endotélio vascular foi sugerida como uma nova dimensão no diagnóstico precoce da doença cardíaca coronariana (ZEIHER et al., 1991). Sem dúvida a aterosclerose subclínica está associada a piores níveis de saúde, e uma menor exposição populacional aos riscos e redução da prevalência de disfunção endotelial e de inflamação sistêmica subclínica são metas justificadas. Mas esses conhecimentos ainda são insuficientes para a proposta de programas de rastreamento populacional de pré-doença ou de doença aterosclerótica subclínica.

## **2.5 A ocorrência de casos em indivíduos que não são de alto risco**

É preciso observar que a exposição de muitos a um risco individualmente baixo – por exemplo, os não dislipidêmicos – pode gerar um número absoluto maior de casos – por exemplo, de doença cardíaca coronariana - do que a exposição de poucos a um risco individualmente alto – os dislipidêmicos. Essa possibilidade deve sempre ser investigada, pois dela depende a capacidade da estratégia de prevenção baseada no alto risco individual reduzir, ou não, a carga populacional de doença.

Em um estudo realizado na Nova Zelândia para avaliar a ocorrência de eventos cardiovasculares em população atendida em centros de atenção primária, apesar da incidência ter sido maior no grupo de alto risco – 509 casos em uma população de 3219 indivíduos – em números absolutos a maioria dos eventos ocorreu no grupo que não pertencia aos estratos de

maior risco – 707 em uma população de 31325 pessoas. Os participantes do estudo foram acompanhados entre 2002 e 2007, totalizando 73411 pessoas-ano de acompanhamento (KERR et al., 2009).

Nesse mesmo sentido, no *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), que rastreou doença coronariana em indivíduos jovens – 35 a 39 anos – durante 16 anos, 56% dos eventos ocorreram em indivíduos com o nível sérico do colesterol na linha de base entre 160 e 239 mg/dl e apenas 14% naqueles com níveis superiores a 280 mg/dl (KULLER, 2001).

Na Espanha (MARIN et al., 2006), estudo realizado com 6124 indivíduos com idade maior que 25 anos e livres de doença cardiovascular aterosclerótica foram acompanhados durante um período de 5 anos para que fossem registrados todos os episódios de doença coronariana fatal e não fatal. Participaram oito centros de atenção primária à saúde, cada um contribuindo para a constituição da coorte com a totalidade da população sob sua responsabilidade. Taxas de incidência de doença cardíaca isquêmica foram maiores nos indivíduos fumantes em relação aos não fumantes (4,6 x 2,7), com colesterol sérico  $\geq 240$  mg/dl em relação àqueles com níveis  $< 240$  (4,4 x 2,9), pressão arterial  $\geq 140 \times 90$  mmHg em relação àqueles com níveis menores que este (4,2 x 2,9) ou glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl em relação aos que tinham a dosagem  $< 126$  (5,9 x 3,0). Mas a ocorrência foi maior no grupo de baixo risco individual, corroborando parte da teoria de Geoffrey Rose: 90 não fumantes x 44 fumantes, 81 indivíduos com colesterol total baixo x 67 casos dentre os hipercolesterolêmicos, 81 casos na população normotensa x 69 na hipertensa e 118 casos entre os normoglicêmicos x apenas 29 entre aqueles com hiperglicemia de jejum.

Nos Estados Unidos (ROBINSON et al., 2009), uma coorte de indivíduos sem história prévia de eventos cardiovasculares ateroscleróticos (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou história de revascularização), originados do *Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes* (SHIELD), foram separados em um grupo portador de doença aterosclerótica subclínica e outro não portador. Um inquérito epidemiológico foi enviado por via postal a uma amostra estratificada randomicamente de 200 000 famílias norte-americanas, representativas da população daquele país no que se refere à distribuição geográfica, tamanho da família, renda e idade do chefe da família. Foi realizado acompanhamento anual para investigar incidência de eventos cardiovasculares ateroscleróticos maiores e os dados aqui apresentados se referem ao acompanhamento feito no período de 1 ano (julho de 2005 a agosto de 2006). Apesar de uma

incidência maior no grupo portador de doença subclínica - RR:1,77; p:0,05 nos homens – a grande maioria dos eventos ocorreu no grupo sem doença subclínica prévia – 878 x 75.

Assim como os casos originados na população de baixo risco, outra fonte potencial de casos que escapa aos programas de rastreamentos são os falso-negativos, ou seja, aqueles portadores de doença com significância clínica que resultaram negativo no teste de rastreamento e/ou de diagnóstico. E também os casos originados do grupo cujos testes resultaram indefinidos, ou incertos, quanto à presença ou ausência de doença. Quanto menor a sensibilidade dos testes, maior a fração de casos falsos negativos. Importante lembrar que sensibilidade aqui se refere a todo o programa e não ao momento pontual no tempo de realização de uma testagem.

Já ocorrência de falso-positivos precisa ser considerada na contabilização de custos e danos. São pessoas que, a despeito de não serem doentes, vão ser rotuladas como tal, vão se submeter ao tratamento indicado e se expor aos estigmas e aos efeitos colaterais do diagnóstico e da intervenção. Como um programa de rastreamento envolve testes que são repetidos periodicamente, a probabilidade de um resultado falso positivo é bem maior aqui do que em uma investigação diagnóstica, quando o teste é aplicado uma única vez. Este contingente deve ser somado àqueles com sobrediagnóstico, resultando no grupo que será submetido ao sobretratamento.

## **2.6 Sobrediagnóstico e sobretratamento**

A cada ano a literatura médica tem se ocupado mais dos fenômenos de sobrerastreamento, sobrediagnóstico e sobretratamento. Busca recente (2012) no PubMed identificou 261 artigos com a palavra “*overtreatment*” no título; o primeiro, de 1929, mas apenas 20 deles anteriores a 1970, e 168 deles (64% do total) posteriores ao ano 2000. Da mesma forma 395 artigos foram identificados quando o termo de busca foi trocado para “*overdiagnosis*”, sendo o primeiro artigo de 1973 e 327 deles (83%) publicados a partir de 2000. A palavra “*overscreening*” apareceu no título de apenas 5 citações, a primeira delas de 1910 (SIWEK, 2015). Recentemente a Divisão de Prevenção do Câncer, do National Cancer Institute, passou a reconhecer a questão do sobrediagnóstico (*overdiagnosis*) como parte de uma direção científica futura (MOYNIHAN et al. 2012).

A campanha “*Choosing Wisely*” (ABIM Foundation) tem alertado sobre uma série de testes potencialmente desnecessários que se enquadram em nove diferentes especialidades médicas. O Programa é uma iniciativa da *ABIM Foundation (Advancing Medical Professionalism to Improve Health Care)*, com financiamento da *Robert Wood Johnson Foundation*, e tem o propósito de fomentar a conversa entre médicos e pacientes a respeito da necessidade, pertinência, benefícios, prejuízos e custos que acompanham um tratamento ou qualquer outra intervenção. Esclarece que não existe uma correlação inequívoca entre o uso de recursos que incorporam alta tecnologia com a obtenção de ótimos níveis de saúde, e que a realização ou de um número muito grande de exames ou com muita frequência também não são sinônimos de bons cuidados. É preciso fazer o que a literatura médica indica, mas é importante também que não se faça o que ela não reconhece como benéfico. Nesse sentido são sugeridas questões que deveriam ser objeto de reflexão tanto por parte dos médicos quanto dos pacientes.

No que se refere às estatinas, por exemplo, eles afirmam que adultos com idade maior do que 75 anos e que não são portadores de doença cardíaca isquêmica, ou não sofreram isquemia anteriormente devido à ocorrência de aterotrombose nos vasos da circulação encefálica, não devem fazer seu uso regular da substância. Em seguida o material didático discorre, breve e claramente, sobre a questão da polifarmácia no idoso, dos custos e das possíveis consequências decorrentes de seus efeitos colaterais. Em outra recomendação sugerem que não seja solicitado eletrocardiograma anual, ou qualquer outro exame periódico com propósito de rastreamento de coronariopatia aterosclerótica, em pessoas pertencentes ao grupo de baixo risco individual para um evento aterosclerótico maior, pois além de não haver evidências de que esta prática reduza a morbimortalidade cardiovascular, a desobediência a esta sugestão expõe o paciente ao diagnóstico falso positivo e consequente a tratamentos desnecessários (*overtreatment*).

A Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC) noticiou em seu website ([www.sbmfc.org.br](http://www.sbmfc.org.br)) que firmou parceria com representantes no Brasil da *Choosing Wisely International*, lançando a *Choosing Wisely Brazil*, com o objetivo de reforçar reflexões em torno de escolhas inteligentes na atenção à saúde brasileira. Os *websites* dos *Choosing Wisely* norte-americano e canadense trazem interessantes informações e recomendações, sempre através das sociedades de especialidades, que atuam por adesão voluntária e com total independência. A partir dessa parceria serão disponibilizadas recomendações nacionais. A participação no projeto do Centro Colaborador para Qualidade e

Segurança do Paciente (Proqualis) garantirá ampla divulgação dessas informações. A Sociedade Brasileira de Cardiologia e a SBFMC serão as responsáveis pela elaboração dos primeiros conteúdos brasileiros.

A literatura tem chamado a atenção para o grande reservatório de doenças sem significância clínica – pseudodoenças - que passou a ser observado na medida em que os recursos tecnológicos para o diagnóstico evoluem (WELCH et al. 2011). Ainda não existe uma tradução consagrada de *overdiagnosis* para a língua portuguesa, talvez devido ao aparecimento muito recente do tema na literatura, mas aqui usaremos como sinônimo o excesso de diagnóstico, ou sobrediagnóstico. Constitui sério óbice dos programas de rastreamento, dada sua dimensão e sua associação a danos e custos, porém a nenhum benefício. No grupo de doenças associadas à aterosclerose observamos, nos últimos anos, uma redução no ponto de corte da medida biológica que define doença. Para o diagnóstico do Diabetes mellitus a medida da glicemia de jejum foi reduzida de 140 para 126 mg/dl, motivo pelo qual 1.681.000 (+14%) norteamericanos passaram a ser considerados doentes. A mudança na definição de Hipertensão arterial incorporou outros 13.490.000 (+35%) a esse contingente. E a diminuição nas exigências em relação ao colesterol sérico total, de 240 para 200 mg/dl, somou ainda mais 42.647.000 (+86%) pessoas ao mesmo grupo. Foi estimado que para cada 100 pessoas agora diagnosticadas com dislipidemia, 8 serão salvas de um evento aterosclerótico maior, 14 serão acometidas pelo desfecho a despeito do novo diagnóstico e do consequente tratamento imposto. E 78 estarão no grupo do sobrediagnóstico, onde o tratamento imposto constitui *overtreatment* (sobretreamento), visto que mesmo na ausência da intervenção jamais evoluiriam para desfechos mais duros (WELCH et al., 2011).

A relevância do sobrediagnóstico em programas de rastreamento deve ser considerada *a priori*, uma vez que não é possível diferenciar indivíduos cuja situação clínica atingirá significância clínica daqueles que nunca cruzarão esse horizonte. Além disso, vale lembrar que o diagnóstico é apenas uma das etapas de um programa de rastreamento, e que um impacto positivo na saúde da população rastreada só será possível a partir do tratamento de todos aqueles que resultaram positivo nos testes. A imposição de tratamento a indivíduos assintomáticos cria uma situação aonde o paciente não percebe se a intervenção está trazendo benefícios, ficando à *mercê* de exames complementares e da expectativa em relação ao futuro. Outras maneiras de perceber a existência de sobrediagnósticos são a comparação entre incidência de doença clínica em população rastreada e outra não rastreada; identificação de

doença subclínica, não manifestada em vida, durante estudos de necropsias; e por meio da aplicação de modelos preditivos mal calibrados que superestimam morbimortalidade.

No que se refere a essa última possibilidade, em novembro de 2013 o *American College of Cardiology (ACC)* e a *American Heart Association (AHA)* publicaram o *Guideline on the assessment of cardiovascular risk* (GOFF et al., 2013). Mas o estabelecimento de um modelo preditivo para a prática clínica exige a realização anterior de quatro etapas distintas. Primeiramente, identificação das variáveis que irão compor o modelo a partir de estudos observacionais. Em segundo lugar, validação da ferramenta na população aonde ela foi gerada, quando se investiga sua capacidade discriminatória de doentes e não doentes a partir do cálculo da estatística C. Posteriormente, validação em populações externas, ou calibração, quando se compara riscos calculados com riscos observados. E, por fim, as análises do impacto da utilização da ferramenta na prática clínica propriamente dita (tempo e recursos alocados, aceitação do processo pelo paciente e aderência às intervenções preconizadas) (ADAMS; LEVESON, 2012). No caso da diretriz norte-americana, se por um lado houve a preocupação de preconizar apenas condutas já avaliadas em ensaios clínicos randomizados, por outro não foi aplicado o mesmo critério na seleção do modelo de predição de risco. De fato, a aplicação da *Pooled Cohort Equation* na população do *Women's Health Initiative*, *Women's Health Study* e do *Physician's Health Study* apontou superestimação dos riscos cardiovasculares que chegou a mais de 150% (RAYMOND et al., 2014).

Ainda, se conceitualmente rastreamento é definido como a busca por doentes entre indivíduos assintomáticos pertencentes a uma subpopulação de alto risco, me causa estranheza observar que as equações que dão origem aos escores de risco para eventos ateroscleróticos partam da verificação da presença ou ausência de fatores de risco para identificar o grupo de mais alto risco e impor tratamento. Ora, parece faltar uma etapa nesse processo, que é justamente a etapa das duas testagens. Quando se impõe tratamento a todo o grupo de alto risco se acaba com o problema dos casos falsos negativos, mas inevitavelmente se aumenta a ocorrência de casos falso positivos e de sobrediagnóstico.

### 3 O CÂNCER DE MAMA

Uma célula maligna leva de sete a dez anos para se tornar um carcinoma com 1 centímetro de diâmetro. Esse é o tamanho mínimo do tumor que o auto-exame das mamas, ou o exame clínico realizado pelo médico, consegue detectar. A mamografia consegue identificar nódulos malignos com 5 milímetros de diâmetro. (MOURÃO NETTO, 2002)

Mesmo assim, a sensibilidade dos exames de imagem, complementares ao diagnóstico clínico, permite a visualização de lesões apenas quando já existem entre cem milhões e um bilhão de células tumorais”. (KATAYAMA; SNITCOVSKY, 2008)

#### 3.1 O câncer

Uma revisão histórica (MUKHERJEE, 2012) mostra que o câncer não é uma doença da era moderna. Arthur Aufderheide, paleopatologista da Universidade de Minnesota, e Louis Leakey, antropologista que localizou alguns dos mais antigos esqueletos humanos de que se tem notícia, descrevem cânceres em espécies mumificadas de centenas de anos antes de Cristo. Imhotep, médico egípcio que viveu em torno do ano 2625 a.c., descreveu aspectos macroscópicos de um câncer de mama que invadia o arcabouço ósseo subjacente e cursava com focos metastáticos à distância. Sinais de um tipo de linfoma endêmico na África meridional também foram encontrados em um maxilar com impressionantes dois milhões de anos.

Apesar dos indícios da ocorrência do câncer na espécie humana há tanto tempo, foi na época de Hipócrates, por volta de 400 a.c., que um termo apareceu pela primeira vez na literatura médica para descrever a doença: *karkinos* - palavra grega que remete ao caranguejo e é a raiz do termo carcinoma. Este termo estabeleceu uma correlação simbólica entre a doença, seu aspecto macroscópico e seu comportamento invasivo e traiçoeiro. Outra palavra grega, *onkos*, foi utilizada para descrever as tumorações através das quais a doença comumente se apresenta e deu origem ao termo oncologia – a área da medicina que estuda o câncer (MUKHERJEE, 2012).



Em 1838, Mathias Schleiden e Theodor Schwann tinham afirmado que todos os organismos vivos eram formados por blocos fundamentais de construção chamados células. À época Virchow, jovem patologista alemão que havia ingressado na medicina no começo dos anos 1840, professor da Universidade de Würzburg, lançou um projeto que o ocuparia pelo resto da vida: descrever doenças humanas em termos celulares simples (MUKHERJEE, 2012). Tomando emprestada essa ideia e ampliando-a, criou uma teoria celular da biologia humana, baseando-se em dois princípios principais: primeiro o de que o organismo humano, assim como o das plantas e dos animais, é feito de células; segundo o de que as células só podem surgir de outras células – “*omnis cellula e cellula*”. O crescimento dos tecidos, normal ou patológico, só poderia se dar, então, de duas maneiras: pelo aumento do número de células – hiperplasia, ou pelo aumento no volume de cada uma – hipertrofia. Observando tecidos cancerosos Virchow notou que se tratava de uma hiperplasia patológica. As células, na medida em que se multiplicavam freneticamente, iam perdendo características originais. Ele chamou a isso de “neoplasia”, uma palavra que permearia para sempre a história do câncer (VIRCHOW, 1860).

O câncer é uma doença de origem celular, com comportamento definido à partir da ativação e desativação de genes e de trajetórias proteicas. O câncer progride em estágios distintos ao longo do tempo, acumulando progressivamente aberrações genéticas que resultam em uma malignidade crescente do tumor. A maioria dos tumores sólidos se origina de áreas de hiperplasia tecidual. Quando a arquitetura e a orientação celular se perdem passamos a ter um tecido com displasia. E quando invade tecidos subjacentes, o tecido anormal é caracterizado como câncer. A doença também poderia se espalhar e se estabelecer em sítios distantes aos de origem, formando metástases (meta estase: se estabelecer à distância) (ECSEDY; HUNTER, 2008). É uma doença clonal, de instabilidade genética. Durante o seu tratamento, se existirem células doentes que não sejam sensíveis à intervenção imposta estas irão sobreviver, se adaptarão e voltarão a se multiplicar. Ou seja, se comportarão como se comportam os indivíduos submetidos à seleção natural teorizada por Darwin.

A despeito de sua grande diversidade, é possível identificar características comuns a todos os cânceres (HANAHAN; WEINBERG, 2000): autossuficiência em sinais de crescimento; insensibilidade aos sinais controladores do crescimento; evasão da apoptose (morte celular programada); infinito potencial de replicabilidade; angiogênese tumoral sustentada; e motilidade celular.

O entendimento do comportamento do câncer e suas correlações com a genética e a biologia molecular foi um avanço significativo na compreensão dessa doença. Numa única amostra de câncer de mama, 127 genes eram mutantes – quase um em cada duzentos do genoma humano. Até dentro de um mesmo tipo de tumor a heterogeneidade de mutações é assustadora. Se compararmos dois espécimes de câncer de mama, o conjunto de genes mutantes está longe de ser idêntico. O câncer de cada paciente é exclusivo. Células normais são identicamente normais. Células malignas se tornam malignas cada uma a sua maneira. Mas se, ao invés de observarmos os genes individuais que sofreram mutações nos cânceres formos olhar para as trajetórias que sofreram mutação, descobriremos que de onze a quinze são desreguladas em uma célula cancerosa. E a mesma trajetória essencial era caracteristicamente desregulada em qualquer tipo de tumor, ainda que os genes específicos responsáveis pela trajetória rompida fossem diferentes de tumor para tumor (MUKHERJEE, 2012).

Três categorias de genes são envolvidos no processo de carcinogênese quando sofrem mutações: proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes reparadores de DNA (VOGELSTEIN; KINZLER, 2004). Essas mutações podem ser hereditárias, quando transmitidas pela célula de origem, ou adquiridas, a partir da exposição a carcinógenos exógenos. As mutações adquiridas são mais comuns do que as hereditárias, e são transmitidas às células descendentes da célula que primeiro sofreu a mutação. Mas, uma vez que não alteram o genoma das células ovo, as mutações adquiridas não são transmitidas aos indivíduos descendentes (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2013).

Os proto-oncogenes não mutantes contribuem para a replicação celular durante o crescimento normal e a reparação de tecidos. Quando sofrem mutações que impedem a sua relação normal eles se tornam hiperativados e exercem um estímulo incontrolável para a replicação celular. Os alelos mutantes hiperativados dos proto-oncogenes são chamados oncogenes. Os genes supressores de tumor regulam o crescimento celular normal e quando sofrem mutação perdem essa capacidade inibitória sobre os mecanismos de crescimento celular. Diferentemente, os genes reparadores de DNA não estimulam nem inibem a replicação celular. Quando sofrem mutação perdem sua capacidade reparadora, o que acelera a acumulação de mutações pelos oncogenes e genes supressores e facilita a gênese e a progressão do câncer (ECSEDY; HUNTER, 2008).

Para além das mutações, os genes também podem ser silenciados, ou desligados, por mecanismos não mutacionais. Um mecanismo comum de silenciamento é a adição de um

grupo metil a sítios genéticos específicos. A mutação de um gene supressor em um alelo e a hipermetilação do outro pode levar à ausência dos produtos desse gene dentro da célula. Hipermetilação é um exemplo de fenômeno epigenético. Alterações epigenéticas afetam a expressão genética sem afetar a ordenação de sua sequência de nucleotídeos - adenina, timina, citosina e guanina (JONES; LAIRD, 1999). Sendo assim, estas alterações genéticas não são transmitidas hereditariamente. E para alguns genes, em determinados órgãos, a hipermetilação se acentua com a idade. Um outro mecanismo epigenético de silenciamento dos genes envolve os micros RNA.

Atualmente estamos na transição da era genômica para a era de identificação dos perfis moleculares das células, tecidos e neoplasias, o que certamente irá colaborar para melhor compreensão das bases de transformação e progressão neoplásicas. Alguns conceitos são fundamentais para esse entendimento. O principal deles é a capacidade dos genes, segmentos de DNA presentes nos cromossomos, de determinar síntese proteica nos ribossomos por intermédio dos RNA mensageiro e transmissor. As proteínas assumem configurações tridimensionais a partir de suas propriedades físico-químicas, podendo associar-se a outras estruturas proteicas para exercer funções específicas (STIEPCICH, 2008).

Os marcadores tumorais são substâncias produzidas pelo tumor, ou pelos tecidos normais em resposta à presença do tumor, encontradas em quantidade acima do normal no sangue, urina ou algum tecido orgânico. Compreende uma variedade de estruturas e moléculas que compreendem antígenos celulares (Ex: CA 125; associação estudada com o câncer de ovário), hormônios (Ex: tireocalcitonina; associação estudada com o carcinoma medular da tireoide), glicoproteínas séricas (Ex: PSA; associação estudada com o câncer de próstata), receptores teciduais de hormônios (Ex: receptores de estrógeno e de progesterona; associação estudada com o câncer de mama), DNA circulante, e outros. O perfil de peptídeos de baixo peso molecular presentes no sangue de pacientes com câncer – o peptidoma - pode refletir os eventos enzimáticos celulares e extracelulares que ocorrem no ambiente tumoral (KATAYAMA; SNITCOVSKY, 2008).

De fato, vários estudos têm sido conduzidos com o propósito de identificar associações entre genes e trajetórias de sinalização mutantes e doenças. Nesse sentido em janeiro de 2008, em Atlanta, Geórgia, geneticistas, epidemiologistas, editores de revistas médicas e especialistas em bioinformática, patrocinados pela *Human Genome Epidemiology Network* (HuGENet), se reuniram com o objetivo de padronizar e sistematizar a divulgação dos resultados desses estudos (KHOURY et al. 2009).

Assim, o aparecimento e a evolução do câncer têm sido melhor compreendidos em bases genéticas e moleculares. Na patogênese do câncer colorretal três trajetórias distintas foram identificadas: instabilidade cromossômica (CIN), instabilidade de microssatélite (MSI) e trajetória do fenótipo metilador da ilha CpG (CIMP). Qualquer uma, ou todas elas, podem contribuir para uma maior suscetibilidade à inflamação decorrente do câncer e a existência de um microambiente distinto que explicaria, pelo menos em parte, o comportamento biológico mais agressivo da doença entre Afro-Americanos quando comparados com os demais grupos étnicos nos Estados Unidos (JOVOV et al. 2012).

Essa evolução na compreensão da identidade do câncer parece apontar para o fato de que, por trás de um mesmo rótulo anátomo-patológico e cito-histológico existe um grupo de doenças com comportamento biológico e história natural distintas. Corroborando essa afirmação, recentemente foi proposta uma nova classificação para o Câncer de Mama com base em uma estratificação desse comportamento e de sua associação com a identidade genético-molecular da doença (CURTIS et al. 2012).

### **3.2 O rastreamento do câncer**

O câncer é uma doença que tem um comportamento biológico determinado por sua identidade genética e molecular e podemos dizer que a velocidade de crescimento está diretamente relacionada à agressividade do câncer. Neoplasias malignas de um mesmo sítio orgânico e pertencentes a uma mesma classificação anátomo-patológica podem ter comportamentos distintos e crescerem por vezes lentamente e outras vezes muito rapidamente. Os testes de rastreamento são mais propensos a detectar tumores de crescimento lento, visto estarem presentes por um período maior de tempo antes de causarem sinais e/ou sintomas. Os tumores de crescimento rápido também se tornam sintomáticos mais rapidamente. Sendo assim, as taxas de mortalidade dos cânceres detectados em programas de rastreamento tendem a ser menores do que aquelas decorrentes dos cânceres diagnosticados na fase sintomática. No entanto, essa vantagem não pode ser creditada à participação no programa de rastreamento e se o fizermos estaremos incorrendo em um viés: o da extensão do tempo (*length time bias*).

Recentemente a literatura tem chamado a atenção para o diagnóstico, em programas de rastreamentos, de alterações de imagens, de exames de análises clínicas ou mesmo de análises histopatológicas compatíveis com determinada doença, mas que, ao longo do tempo, nunca irão atingir o horizonte clínico, permanecendo latentes no organismo. Esse grande reservatório de doenças sem significância clínica que passou a ser observado na medida em que os recursos tecnológicos evoluem e melhoram tanto a resolução das imagens quanto a precisão das medidas foi abordado no livro (WELCH et al. 2011).

Existem duas possibilidades distintas no rastreamento do câncer. Quando existe uma lesão precursora benigna do câncer – poucas dessas lesões se tornam câncer, mas a maioria dos cânceres tem essa origem - como o são os adenomas para o câncer colorretal e as lesões intra-epiteliais para o câncer do colo de útero, sua identificação e tratamento constituem prevenção primária. Assim como no grupo das doenças ateroscleróticas, no estudo do câncer também se refere ao estágio de pré-doença. Aliás, a ideia de pré-doença tem origem na oncologia do início do século XX, quando a observação de alterações histopatológicas identificadas por diferentes patologistas evidenciou a ausência de uma linha nítida que separasse lesões benignas e malignas e suscitou a ideia de que o câncer poderia ser um processo evolutivo a partir de lesões iniciais pré-cancerosas (LEVIN, 1912). A prevenção primária do cancer tem evoluído também para além das novidades no rastreamento e hoje envolve, por exemplo, a imunização contra a hepatite B (carcinoma hepato celular), o bloqueio hormonal por profilaxia química (câncer de mama) e as cirurgias profiláticas (câncer de mama, de ovário e colorretal) (FLETCHER, 2011).

Quando o rastreamento consegue apenas a identificação do câncer já estabelecido, como no caso do câncer de mama, de próstata e de pulmão, temos uma prática de prevenção secundária (BRETTHAUER; KALAGER, 2013).

Dado que a sensibilidade dos exames de imagem, complementares ao diagnóstico clínico, permite a visualização de lesões apenas quando já existem entre cem milhões e um bilhão de células tumorais, a possibilidade de detecção de marcados tumorais com maior precocidade merece investigação (KATAYAMA; SNITCOVSKY, 2008).

Assim, se voltarmos à lógica intuitiva dos rastreamentos, onde quanto mais precoce o diagnóstico melhor, nos vemos obrigados a perguntar: em qual etapa da história natural do câncer a detecção de uma anormalidade diminui a probabilidade de doença avançada ou de morte? A detecção de genes mutantes? De moléculas participantes de uma trajetória mutante

de sinalização intracelular? De biomarcadores de doenças? De lesões histológicas pré-malignas?

Além da investigação das associações entre genes, mutações e câncer, uma outra área que também se constitui como fronteira do conhecimento médico e científico contemporâneo diz respeito aos exames de imagens. Se os exames mais modernos conseguem visão tridimensional, distinção de tecidos e detecção de lesões cada vez menores, é natural a expectativa de que, uma vez utilizados em programas de rastreamentos, tenham maior impacto na morbi-mortalidade do que as radiografias planas. Nesse sentido, um estudo Japonês avaliou com tomografia computadorizada helicoidal de tórax cerca de 4000 trabalhadores que se dividiam numa mesma proporção de fumantes e não fumantes (SONE et al., 1998). Apesar de o risco de um fumante morrer de câncer de pulmão ser ao menos 15 vezes maior do que o de um não fumante (VINEIS et al. 2004), o estudo evidenciou risco relativo do câncer de pulmão entre fumantes e não fumantes muito próximo de 1. O achado sugere que a maior definição das imagens permite a identificação de uma quantidade tão grande de cânceres com comportamento biológico pouco agressivo (sobrediagnóstico) que diluiu a força de associação entre o tabagismo e o câncer de pulmão (WELCH; BLACK, 2010).

Como já visto, antes de incorporar novas tecnologias aos programas de rastreamento é preciso verificar o impacto da intervenção em ensaios clínicos bem conduzidos. Mas, para que esse impacto seja sentido na diminuição da mortalidade usualmente é necessário mais de uma década de acompanhamento. As novas tecnologias surgem em ritmo muito maior. No caso do câncer de mama o impacto favorável foi verificado a partir do rastreamento por mamografia convencional. Não existe consenso na literatura sobre a necessidade de novos ensaios, agora com a mamografia digital. A American Cancer Society recomenda a utilização da Ressonância Magnética, exame com alta sensibilidade e baixa especificidade, para o rastreamento do câncer de mama em subgrupos populacionais de alto risco, como nas portadoras de mutação em um gene BRCA (FLETCHER, 2011).

Vimos que o rastreamento de uma doença só se justifica quando a intervenção na fase pré-clínica determina impacto mais favorável na morbi-mortalidade do que a intervenção na fase clínica. O acúmulo de conhecimentos sobre as associações entre genes e trajetórias moleculares e o câncer vem permitindo, em muitos casos, evolução mais favorável da doença diagnosticada e tratada na fase clínica. O tratamento do câncer de testículo, por exemplo, permite sobrevida em 10 anos de até 95% dos doentes. Se, em algum momento, o benefício de

um tratamento exceder o de um rastreamento, o antigo protocolo precisará ser revisto. A Educação em Saúde também pode exercer influências nesse mesmo sentido. Quanto maior o acesso à informação, maior a consciência do problema, mais provável o diagnóstico precoce na fase clínica e, conseqüentemente, menor a diferença na evolução dos casos diagnosticados nas fases clínica e pré-clínica das doenças (FLETCHER, 2011).

O fenômeno do diagnóstico de cânceres que ao longo do tempo não estão destinados a causar sintomas ou morte – o sobrediagnóstico, tem sido considerado significativo pela literatura médica atual e é devido, em parte, aos programas de rastreamento<sup>51</sup>. Quando os pacientes eram diagnosticados com câncer já em fase sintomática, a doença chegou a ser definida como uma neoplasia cujo curso natural era a morte (DORLAND, 1994). No entanto, nesse início de século XXI “câncer” se refere a anormalidades celulares específicas mas com uma história natural bastante diversa. Alguns tumores têm comportamento biológico agressivo e crescem de forma extremamente rápida. Outros o fazem lentamente, ou mesmo param de crescer, e algumas vezes até regridem (SERRANO, 2007; FOLKMAN; KALLURI, 2004). O problema do sobrediagnóstico é ainda amplificado pelo fato de que não se sabe a priori, no momento do diagnóstico, como será o comportamento biológico daquele tumor. Por esse motivo todos são igualmente tratados, constituindo um sobretratamento.

A magnitude do problema pode ser aferida a partir da análise de ensaios clínicos randomizados de rastreamento. Estima-se que cerca de 50% dos cânceres de Pulmão diagnosticados a partir da radiografia de tórax e/ou exame citológico do escarro e de 60% dos cânceres de Próstata identificados devido aos altos níveis séricos de PSA constituam sobrediagnóstico (WELCH; BLACK, 2010).

A despeito da necessidade de estudos e medidas de impacto adequadas para se indicar um programa de rastreamento, sociedades de especialistas ligados diretamente à assistência médica muitas vezes preconizam condutas mais invasivas do que os profissionais da Saúde Pública. Em poucos casos esse contraponto fica tão evidente quanto no caso do Câncer de Próstata. A diversidade de opiniões cresceu nos últimos anos, na medida em que foram surgindo artigos que analisavam dados do *European Randomized Study of Prostate Cancer (ERSPC)*, do *U.S. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial* e do *Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)*. Nesse sentido a revista *The New England Journal of Medicine* publicou, em 26 de março de 2009, editorial (BARRY, 2009) intitulado *Screening for Prostate Cancer – the controversy that refuses to die* incluía a opinião de um

médico PhD que argumentava a favor da dosagem do PSA sérico para fins de rastreamento e outro, também PhD, argumentando contra a recomendação.

O protocolo de conduta frente ao Câncer de Próstata da Sociedade Brasileira de Urologia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA, 2015) já discute a questão do sobrediagnóstico e sobretratamento e afirma que a prática do rastreamento deve ser discutida com o paciente.

O rastreamento como prevenção do Câncer de Próstata exige que retornemos às ideias de Geoffrey Rose e seu paradoxo preventivista (ROSE, 1992). A análise de dados obtidos do “Prostate Cancer Prevention Trial” permite uma observação instigante.

Se definirmos alto risco tomando como ponto de corte o nível de Psa = 4 ng/ml, o que habitualmente é feito na literatura e na prática médica, veremos que 631 indivíduos estavam acima do limite e 4888 abaixo. Foram 299 doentes originados do grupo de alto risco, 47% do total do grupo, contra 912 oriundos do de baixo risco, 18% do total do grupo. Isso fornece um risco relativo RR: 2,54. Ou seja, o risco individual daqueles com PSA > 4 é mais do que o dobro do restante. No entanto, em números absolutos, a grande maioria dos doentes (912, ou 75% do total de doentes) teve origem no grupo de baixo risco. Quando olhamos o comportamento biológico da doença vemos que 103 casos com alto grau de indiferenciação celular, tumores sabidamente mais agressivos, foram identificados no grupo de alto risco, correspondendo a 34% dos doentes neste grupo, mas apenas 8,5% do total de doentes. No grupo de baixo risco foram observados 154 casos com alto grau de indiferenciação celular, correspondendo a 17% dos doentes neste grupo e 12,7% do total de doentes (THOMPSON et al. 2006).

Sendo assim, o programa de rastreamento do câncer de Próstata que assumir como ponto de corte para a identificação do grupo de alto risco um PSA > 4 ng/ml, terá impacto limitado na diminuição da ocorrência populacional da doença.

### **3.3 O câncer de mama**

Nos Estados Unidos, em 2009, ocorreram cerca de 40 000 mortes por câncer de mama e 15 000 por câncer de ovário. Aproximadamente 80% dos cânceres de mama e 90% dos de ovário não guardam nenhuma associação com história familiar. Algumas características



geram suspeitas quanto à determinação genética hereditária nesses dois tipos de câncer (PRUTHI et al. 2010):

- a) múltiplos casos familiares em mulheres com idade inferior a 50 anos;
- b) combinação do câncer de mama e de ovário em uma mesma mulher;
- c) câncer de mama bilateral;
- d) câncer de mama ou de ovário em mulher com idade inferior a 50 anos e ascendência Judaica Ashkenazi;
- e) câncer de mama em homens;
- f) um parente com mutação documentada do gene BRCA1 ou BRCA2;
- g) múltiplos casos de câncer de mama na família ao longo de várias gerações.

Estima-se que 1 em cada 300 a 800 americanos seja portador de um gene BRCA.

Aproximadamente 5% dos cânceres de mama em mulheres com menos de 50 anos podem ser atribuídos a uma única mutação hereditária no BRCA1 ou BRCA2. No câncer de ovário essa atribuição vai de 4 a 11%, sendo a maior parte dos casos diagnosticados antes dos 50 anos (PRUTHI et al. 2010).

Algumas características moleculares ou de comportamento biológico dos tumores são peculiares nos portadores de BRCA 1 e 2 (PRUTHI et al. 2010).

#### Mutação no gen BRCA1:

- a) Aumento significativo do risco do câncer de ovário à partir dos 36 anos e do câncer de mama à partir dos 40 anos de idade;
- b) Tumores de grande indiferenciação celular, ER, PR e HER2/neu negativos.

#### Mutação no gen BRCA2

- a) Aumento significativo do risco do câncer de ovário à partir dos 44 anos e do câncer de mama à partir dos 45 anos de idade;
- b) Tumores de grande indiferenciação celular, ER+, PR+ e HER2/neu negativo.

Afora o caso da mutação dos genes BRCA1 e 2, as ferramentas para a predição do risco de câncer de mama têm se mostrado capazes de identificar a população com maior risco, mas não conseguem separar as mulheres que irão desenvolver o câncer de mama daquelas que não vão (ELMORE; FLETCHER, 2006). Mesmo os fatores de risco mais fortemente associados à doença, como a idade avançada, a existência de mamas mamograficamente

densas e a exposição prévia a radiação determinam risco relativo menor do que 10. Para separar bem as mulheres que iriam das que não iriam desenvolver a doença, aceitando-se uma taxa de falso positivo de 5%, seria necessário um risco relativo de 200 (WALD et al., 1999).

Muitas das mutações, ao invés de hereditárias são adquiridas e ocorrem em oncogenes e/ou em genes supressores tumorais. Vários cânceres de mama têm diversas mutações adquiridas. Radiação e substâncias químicas variadas são sabidamente mutagênicos, mas a maioria das causas destas mutações permanece desconhecida (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

O risco de uma mulher que já teve câncer de mama vir a desenvolver um novo câncer de mama – o que é diferente da recorrência – é quatro vezes maior do que em quem nunca teve a doença (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015). Lesões proliferativas, ductais ou lobulares, com atipia, aumenta em 3 a 5 vezes o risco.

A maioria dos cânceres de mama tem origem em células epiteliais, e correspondem aos carcinomas. Mais especificamente, o mais comum é que estas células sejam do tecido glandular e que os tumores sejam adenocarcinomas. Outros tipos de câncer também podem ocorrer nas mamas, como os sarcomas, que podem se originar de células adiposas, células musculares ou células do tecido conectivo (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

O carcinoma ductal *in situ* (DCIS) é considerado uma lesão pré-cancerosa, dado que em alguns casos pode se tornar doença invasiva. Mas no momento ainda não é possível prever o seu comportamento biológico a priori. Um em cada cinco novos casos de câncer de mama serão um DCIS. O carcinoma lobular *in situ* (LCIS) não evolui para doença invasiva, mas aumenta o risco desta em até onze vezes, exigindo vigilância especial (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

O carcinoma ductal infiltrante (IDC) é o tipo mais comum de câncer de mama. Ele se inicia na parede de um ducto lácteo, se infiltra e cresce em direção ao tecido gorduroso. É capaz de se espalhar à distância, dando origem a metástases. Responde por 80% do total de cânceres de mama invasivos (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

O carcinoma lobular infiltrante se origina nos lóbulos glandulares produtores de leite e responde por 10% do total de cânceres invasivos da mama. É mais difícil de ser identificado em uma mamografia do que o carcinoma ductal infiltrante (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

O tipo inflamatório corresponde a 1 a 3% de todos os cânceres de mama, e como não forma massas é difícil de ser diagnosticado precocemente por mamografia e tem prognóstico

pior do que os carcinomas invasivos de evolução típica e origem ductal ou lobular (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

A identidade tumoral pode ser mais bem definida se acrescentamos informação sobre a presença nas células tumorais de receptores para os hormônios estrógeno e progesterona, e também de grandes quantidades de uma proteína promotora do crescimento conhecida como HER2/neu, que é sintetizada a partir de sinais emitidos por um gene de mesmo nome (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

Dois em cada três cânceres de mama (67%) apresentam pelo menos um dos receptores hormonais, para o estrógeno (ER+) ou para a progesterona (PR+). Esta proporção é maior entre as mulheres mais velhas do que entre as mais novas. A presença de ER deve ser procurada também nos casos de DCIS. Células tumorais que apresentam estes receptores tendem a ter comportamento biológico menos agressivo. Cânceres que não apresentam receptores tumorais, mais agressivos, são mais comuns antes da menopausa (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

Os cânceres com células HER2+ têm comportamento biológico mais agressivo do que aqueles com quantidades fisiológicas desta proteína (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

Os cânceres que não apresentam nenhum destes comemorativos são conhecidos como triplos negativos e são tumores agressivos. Ocorrem mais comumente em mulheres jovens e nas de ascendência Africana ou Hispânica (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

Quanto aos graus de diferenciação celular o câncer de mama pode ser de grau 1 - ou diferenciado, de grau 2 – ou moderadamente diferenciado, ou de grau 3 – pobremente diferenciado, aquele com comportamento biológico mais agressivo e, conseqüentemente, com pior prognóstico (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

Conforme os critérios da *American Joint Committee on Cancer*, o estadiamento do câncer de mama pode ser feito com base no sistema TNM (que se referem, respectivamente, ao tamanho do tumor, ao comprometimento de nódulos linfáticos e à existência de metástases distantes). Esta classificação resulta em cinco possíveis estágios, que identificam o avanço progressivo da doença: 0, I (subtipos A e B), II (subtipos A e B), III (subtipos A, B e C) e IV (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

TNM - Classificação Clínica:

a) T - Tumor Primário;

- b) TX - O tumor primário não pode ser avaliado;
- c) T0 - Não há evidência de tumor primário;
- d) Tis - Carcinoma *in situ*;
- e) CDIS - Carcinoma ductal *in situ*;
- f) CLIS - Carcinoma lobular *in situ*;
- g) Doença de Paget do mamilo sem tumor na mama.

Obs. 1: A doença de Paget associada com tumor é classificada de acordo com o tamanho do tumor T1 Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão. T1mic Microinvasão de 0,1 cm ou menos em sua maior dimensão

Obs. 2: Microinvasão é a extensão de células neoplásicas além da membrana basal, alcançando os tecidos adjacentes, sem focos tumorais maiores do que 0,1 cm em sua maior dimensão. Quando há focos múltiplos de microinvasão, somente o tamanho do maior foco é utilizado para classificar a microinvasão. Não se deve usar a soma dos focos individuais. A presença de múltiplos focos de microinvasão deve ser anotada como se faz com os carcinomas invasores extensos múltiplos.

- a) T1a - Com mais de 0,1 cm, até 0,5 cm em sua maior dimensão;
- b) T1b - Com mais de 0,5 cm, até 1 cm em sua maior dimensão;
- c) T1c - Com mais de 1 cm, porém não mais de 2 cm em sua maior dimensão;
- d) T2 - Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão;
- e) T3 - Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão;
- f) T4 - Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele, somente como descritos em T4a a T4d.

Obs. 3: A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais, músculo serrátil anterior, mas não inclui o músculo peitoral.

- g) T4a - Extensão à parede torácica;
- h) T4b - Edema (inclusive "pele de laranja" 'peau d'orange'), ou ulceração da pele da mama, ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama;
- i) T4c - Ambos (T4a e T4b);
- j) T4d - Carcinoma inflamatório.

Obs. 4: O carcinoma inflamatório da mama é caracterizado por um endurecido difuso e intenso da pele da mama com bordas erisipelóides, geralmente sem massa tumoral subjacente. Se a biópsia de pele for negativa e não existir tumor primário localizado mensurável, o carcinoma inflamatório clínico (T4d) é classificado patologicamente como pTX.

Obs. 5: A retração da pele, do mamilo ou outras alterações cutâneas, exceto aquelas incluídas em T4b e T4d, podem ocorrer em T1, T2 ou T3, sem alterar a classificação. N-  
Linfonodos Regionais:

- a) NX - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (p. ex., por terem sido previamente removidos);
- b) N0 - Ausência de metástase em linfonodos regionais;
- c) N1 - Metástase em linfonodo(s) axilar(es), homolateral(ais), móvel(eis);
- d) N2 - Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) ou metástase clinicamente aparente\* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es);
- e) N2a - Metástase em linfonodo(s) axilar(es) fixos uns aos outros ou a outras estruturas;
- f) N2b - Metástase clinicamente aparente\* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es);
- g) N3 - Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es); ou clinicamente aparente\* em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es); ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) ou mamário(s) interno(s).

Obs. 6: \*cl clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia).

- h) N3a - Metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es);
- i) N3b - Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) e axilares;
- j) N3c - Metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es).

M - Metástase à Distância:

- a) MX - A presença de metástase à distância não pode ser avaliada;
- b) M0 - Ausência de metástase à distância;
- c) M1 - Metástase à distância.

pTNM - Classificação Patológica:

pT - Tumor Primário: A classificação histopatológica requer o exame do carcinoma primário sem tumor macroscópico nas margens de ressecção. Um caso pode ser classificado como pT se houver somente tumor microscópico em uma margem. As categorias pT correspondem às categorias T. Nota: Ao se classificar a categoria pT, o tamanho do tumor é a medida do componente invasivo. Se há um grande componente *in situ* (p. ex., 4 cm) e um pequeno componente invasor (p. ex., 0,5 cm), o tumor é codificado como pT1a.

pN - Linfonodos Regionais:

- a) pN0 - A classificação histopatológica requer a ressecção e o exame, pelo menos, dos linfonodos axilares inferiores (nível I). Tal ressecção incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0. O exame de um ou mais linfonodos sentinelas pode ser usado para a classificação patológica. Se a classificação é baseada somente em biópsia do linfonodo sentinela sem dissecação subsequente dos linfonodos axilares, deve ser designado como (sn) para linfonodo sentinela, p. ex., pN1(sn). pNX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (não removidos para estudo ou previamente removidos) pN0 Ausência de metástase em linfonodos regionais\*  
Nota: \*Casos somente com células tumorais isoladas (CTI [ITC]) nos linfonodos regionais são classificados como pN0;
- b) pN1mi - Micrometástase (maior que 0,2 mm, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão) pN1 Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), e/ou linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is) com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente\*\* ;

- c) pN1a - Metástase em 1-3 linfonodo(s) axilar(es) incluindo pelo menos um maior que 2 mm em sua maior dimensão;
- d) pN1b - Metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente\*\*;
- e) pN1c - Metástase em 1-3 linfonodos axilares e metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente\*\*;
- f) pN2 - Metástase em 4-9 linfonodos axilares homolaterais, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), clinicamente aparente\*\*\*, na ausência de metástase em linfonodos axilares;

Obs7: \*\*não clinicamente aparente = não detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia). \*\*\*cl clinicamente aparente = detectado por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia) ou macroscopicamente visível patologicamente.

- g) pN2a: Metástase em 4-9 linfonodos axilares incluindo, pelo menos, um maior que 2 mm;
- h) pN2b: Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), clinicamente aparente, na ausência de metástase em linfonodos axilares;
- i) pN3: Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares homolaterais; ou em linfonodos infra-claviculares homolaterais; ou metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de um ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais de 3 linfonodos axilares clinicamente negativos, metástase microscópica em linfonodos mamários internos; ou em linfonodos supraclaviculares homolaterais;
- j) pN3a: Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos um maior que 2 mm) ou metástase em linfonodos infraclaviculares;
- k) pN3b: Metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s), na presença de linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de 3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com metástase microscópica detectada por dissecação de linfonodo sentinela, porém não clinicamente aparente;

- l) pN3c: Metástase em linfonodos supraclaviculares.

pM - Metástase à distância. As categorias pM correspondem às categorias M.

Sumarizando essas classificações teremos o agrupamento dessas classificações em estágios:

- a) Estádio 0 - Tis N0 M0;
- b) Estádio I - T1(inclui o T1mic) N0 M0;
- c) Estádio IIA - T0 N1 M0; T1(inclui o T1mic) N1 M0; T2 N0 M0;
- d) Estádio IIB - T2 N1 M0; T3 N0 M0;
- e) Estádio IIIA - T0 N2 M0; T1(inclui o T1mic) N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1/N2 M0;
- f) Estádio IIIB - T4 N0/N1/N2 M0;
- g) Estádio IIIC - Qualquer T N3 M0;
- h) Estádio IV - Qualquer T Qualquer N M1

As taxas de sobrevida são medidas que se referem ao prognóstico da situação clínica. A taxa de sobrevida relativa compara a sobrevida observada com a esperada para indivíduos sem a doença e é uma estimativa mais acurada de descrever o efeito do câncer. Se baseiam no estágio do câncer no momento do primeiro diagnóstico e não se aplicam a casos de recorrência ou de avanço da doença. Também não consideram outros fatores que influenciam o prognóstico, como a idade, a condição de saúde do indivíduo, a presença de receptores hormonais, da quantidade de cópias do gen ou da proteína HER2/neu, ou ainda do grau de diferenciação celular. É importante ressaltar também que se trata de uma média populacional. Os estágios 0 e I apresentam taxas de sobrevida relativa em 5 anos de 100%. O estágio II de 93%, o III de 72% e o IV de 22% (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

### **3.4 O câncer de mama no Brasil**

No Brasil (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2012), excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres de todas as regiões, exceto no Norte, onde o câncer do colo do



útero ocupa a primeira posição. Para o ano de 2014 foram estimados 57.120 casos novos, que representam uma taxa de incidência de 56,1 casos por 100.000 mulheres. A taxa de mortalidade por câncer de mama, ajustada pela população mundial, apresenta uma curva ascendente e representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com 12,10 óbitos/100.000 mulheres em 2012. As regiões Sudeste e Sul são as que apresentam as maiores taxas, com 13,61 e 13,42 óbitos/100.000 mulheres em 2012, respectivamente.

De modo geral, a população feminina de cada país apresenta um determinado risco padrão (ou populacional) de desenvolver um câncer de mama (FERLAY et al. 2013). No mundo, o risco cumulativo de uma mulher, com idade de 74 anos, ter apresentado esse tipo de câncer durante a vida é de 4,62%. Nas regiões mais desenvolvidas, o risco sobe para 7,92% e, nas regiões menos desenvolvidas, é de 3,25%. Na Europa e na América do Norte, locais onde a incidência do câncer de mama costuma ser mais elevada, o risco cumulativo é de cerca de 10%. Em outros países, geralmente, esse risco é menor. No Brasil, o risco é de 6,33%, nos Estados Unidos, é de 10,3%, no Canadá, 8,63% e, no Reino Unido, 10,15%.

O Brasil apresenta valores intermediários no padrão de incidência e mortalidade por câncer de mama (Tabela 1) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2012). Cabe destacar que, proporcionalmente, as diferenças entre as taxas de incidência e mortalidade nos países desenvolvidos são maiores, sugerindo tanto um maior alcance das ações de rastreamento em diagnosticar precocemente a doença quanto um maior acesso aos avanços no tratamento.

Na mortalidade proporcional por câncer em mulheres, em 2012, os óbitos por câncer de mama ocupam o primeiro lugar no país, representando 15,2% do total de óbitos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2012). Esse padrão é semelhante para as regiões brasileiras, com exceção da região Norte, onde os óbitos por câncer de mama ocupam o segundo lugar, com 10,9%. Neste ano, os maiores percentuais na mortalidade proporcional por câncer de mama foram os do Sudeste (16,2%) e Centro-Oeste (15,8%), seguidos pelos Sul (14,7%) e Nordeste (14,1%).

Quadro 2: Taxas de incidência e mortalidade por câncer de mama, por 100.000 mulheres, em países selecionados, 2012

REGIÃO / PAÍS	INCIDÊNCIA		MORTALIDADE	
	Taxa Bruta	Taxa Padronizada	Taxa Bruta	Taxa Padronizada
Finlândia	162,9	89,4	31,3	13,6
Reino Unido	164,5	95,0	36,7	17,1
Espanha	106,6	67,3	25,7	11,8
Estados Unidos	145,6	92,9	27,5	14,9
Canadá	134,1	79,8	28,2	13,9
Austrália	128,0	86,0	25,7	14,0
Japão	85,9	51,5	21,3	9,8
Paraguai	37,1	43,8	13,0	15,6
Bolívia	15,7	19,2	5,8	7,2
Zâmbia	11,9	22,4	5,9	1,1
Brasil*	66,8	59,5	16,3	14,3
Brasil** (dados oficiais)	56,1	—	13,5	12,1

Fonte: World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2012.

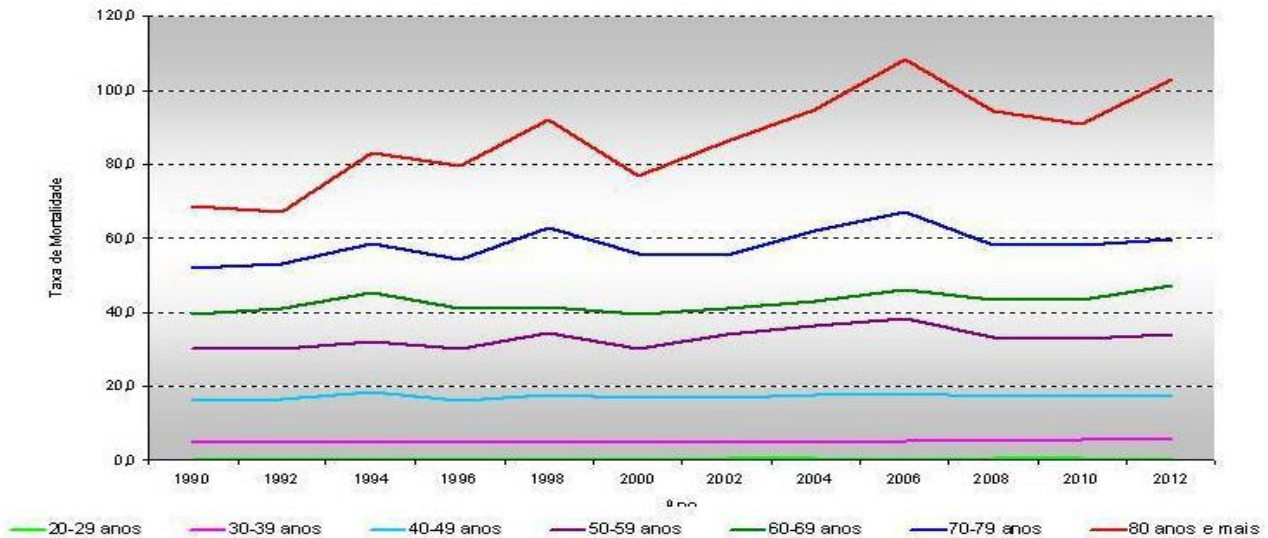
\* Os dados do Globocan são diferentes dos dados das fontes nacionais por diferenças metodológicas no cálculo das taxas.

\*\* Referem-se à estimativa de incidência para 2014/2015 (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014) e à taxa de mortalidade do ano de 2012 (Sistema de Informação sobre Mortalidade/Ministério da Saúde).

A incidência do câncer de mama tende a crescer progressivamente a partir dos 40 anos, com exceção de países da Ásia. A mortalidade também aumenta progressivamente com a idade. Na população feminina abaixo de 40 anos, ocorrem menos de 20 óbitos a cada 100

mil mulheres, enquanto na faixa etária a partir de 60 anos o risco é mais do que o dobro (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2012).

Figura 7 - Taxas de mortalidade por câncer de mama feminina, específicas por faixas etárias, por 100.000 mulheres. Brasil, 1990 a 2012



Fonte: Sistema de Informação de Mortalidade/DATASUS

### 3.5 O rastreamento do câncer de mama

Mesmo em países com programas de rastreamento com grande cobertura, como é o caso do Reino Unido, mais de 75% dos pacientes com câncer de mama apresentam-se inicialmente com sinais e sintomas. (RICHARDS et al., 1999, p. 1119)

Dentre as estratégias preventivas do câncer de mama o rastreamento através da realização periódica de mamografias merece destaque. O que dá sentido a esta estratégia é a possibilidade de modificação da história natural da doença a partir do diagnóstico e do tratamento precoces. A medida apropriada do benefício é a redução da mortalidade específica nas mulheres rastreadas em relação às não rastreadas. No Reino Unido, as mulheres tem sido

convidadas a aderir a esta prática pelo *National Health System Breast Cancer Screening Programme* desde 1988 (MARMOT et al., 2012).

Desde 2009 várias instituições internacionais - *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF), *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (CTFPHC), *Cochrane Review* e *International Agency for Research on Cancer* (IARC) - vem se posicionando sobre o assunto. Apesar de algumas diferenças, como a periodicidade do exame, se anual, a cada 2 anos ou a cada 3, existe uma concordância sobre a eficiência da estratégia em mulheres com idade entre 50 e 74. O debate maior tem sido em torno da dimensão das ameaças em relação aos benefícios, especialmente da questão do sobrediagnóstico, assim como na maneira como riscos e benefícios devem ser comunicados às mulheres convidadas a participar do Programa. Nesse sentido o Oficial Chefe Executivo de Pesquisas em Câncer do Reino Unido e o Diretor Nacional do Câncer da Inglaterra convidaram o Professor Sir Michael Marmot para conduzir um Painel independente que conduzisse revisões sistemáticas a respeito no contexto do Reino Unido (MARMOT et al., 2012).

A estimativa quantitativa do Painel analisou os dados de onze ensaios clínicos relevantes sobre o rastreamento do câncer de mama. Comparando a mortalidade específica entre as mulheres entre 55 e 79 anos que foram convidadas a participar do programa com um grupo controle, o resultado foi um risco relativo final de 0,80 (IC95%:0,73-0,89), ou seja, uma redução do risco relativo de 20% (IC95%:11-27). Para cada 235 mulheres convidadas, e 180 que se submeteram ao rastreamento, uma morte por câncer de mama foi prevenida, o que representa 43 mortes evitadas para cada 10000 mulheres convidadas.

O Painel identificou, ainda, que cerca de 4% das mulheres submetidas ao rastreamento são identificadas como casos suspeitos e são submetidas a nova mamografia com possível biópsia. O câncer será diagnosticado em 20% delas. Nos 80% restantes, 30% voltarão a necessitar se submeter a biópsias novamente. A maioria dos pacientes diagnosticada (99%) com câncer de mama em um programa de rastreamento irá se submeter a cirurgia, 70% à radioterapia, 70% à terapia endócrina adjuvante e 25% à quimioterapia adjuvante (MARMOT et al., 2012).

Noventa por cento das mulheres portadoras de câncer de mama metastático morrem devido ao câncer de mama. Sendo assim, a redução nas taxas de mortalidade específica observadas como consequência de programas de rastreamento captura o desfecho deste grupo. No entanto dez por cento morrem por outro motivo e, apesar da doença avançada, não aparecem nas estatísticas quando o desfecho estudado é a mortalidade (WELCH et al., 2011).

Idealmente, a obtenção de um resultado normal em exame realizado durante processo de rastreamento de doença deveria significar certeza de que no período subsequente, e até a nova testagem, a doença investigada não irá ocorrer. Mas, na realidade, 25% dos cânceres destinados a aparecer no ano seguinte a uma mamografia de rastreamento não são detectadas por esta (ASHBECK et al., 2007). Isto acontece por dois motivos: não visualização de imagem suspeita presente no exame e ocorrência de câncer de crescimento rápido, tradução de seu comportamento mais agressivo e de maior letalidade.

Na medida em que o tratamento de doença em fase clínica ganha eficiência e mais pacientes que tiveram a doença sobrevivem, o benefício da detecção precoce de doença subclínica ao rastreamento, medido em redução da mortalidade, se reduz (BRETTHAUER; KALAGER, 2013).

No Brasil, as primeiras iniciativas visando à implantação do rastreamento dos cânceres em mulheres surgiram em 1984 (SILVA, 2011b), dentro do Programa de Atenção Integral à Saúde Mulher (PAISM) e eram voltadas para os serviços básicos de saúde e oferecidas juntamente com a assistência à gestação, à anticoncepção e a queixas ginecológicas e reprodutivas. Em 1998 as ações de rastreamento do câncer do colo do útero foram expandidas para o todo o país dentro da primeira campanha do Viva Mulher, mas foi em 2002, com a fase de intensificação do Programa, que foram introduzidas algumas ações visando o controle do câncer de mama. A partir de 2003, por iniciativa do Instituto Nacional de Câncer e da Área Técnica de Saúde da Mulher do Ministério da Saúde, foram consensuadas as recomendações para o rastreamento populacional no Brasil com base na evidência científica e experiência de outros países.

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde (MS), assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Em 1º de outubro de 2015 foi publicada a Portaria nº 59 do MS, tornando pública a decisão de aprovar as Diretrizes Nacionais para a Detecção Precoce do Câncer de Mama (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015b), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

As Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama foram elaboradas por um grupo de trabalho coordenado pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

(INCA) e apoiado pela Coordenação-Geral de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do MS, e publicadas em 2015.

O documento postula o seguinte:

- a) O MS recomenda contra o rastreamento com mamografia em mulheres com menos de 50 anos (recomendação contrária forte: os possíveis danos claramente superam os possíveis benefícios);
- b) O MS recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 50 e 59 anos (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios e danos provavelmente são semelhantes);
- c) O MS recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 60 e 69 anos (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos);
- d) O MS recomenda contra o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 70 e 74 anos (recomendação contrária fraca: o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto);
- e) O MS recomenda contra o rastreamento com mamografia em mulheres com 75 anos ou mais (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios);
- f) Periodicidade: O MS recomenda que a periodicidade do rastreamento com mamografia nas faixas etárias recomendadas seja a bienal (recomendação favorável forte: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos quando comparada às periodicidades menores do que a bienal).

Da mesma forma:

- g) O MS recomenda contra o rastreamento do câncer de mama com Ressonância Nuclear Magnética em mulheres com risco padrão de desenvolvimento desse câncer, seja isoladamente, seja como complemento à mamografia (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios);
- h) O MS recomenda contra o rastreamento do câncer de mama com ultrassonografia das mamas, seja isoladamente, mamografia (recomendação contrária superam os possíveis benefícios).

E, finalmente:

- i) O MS recomenda contra o ensino do autoexame como método de rastreamento do câncer de mama (recomendação contrária fraca: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios); afirma que o balanço entre possíveis danos e benefícios da exame clínico periódico das mamas é incerto; e recomenda que os seguintes sinais e sintomas sejam considerados como de referência urgente para serviços de diagnóstico mamário (= diagnóstico precoce de doença em fase clínica) (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos):
  - qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos;
  - nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual;
  - nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade;
  - descarga papilar sanguinolenta unilateral;
  - lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos;
  - homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral;
  - presença de linfadenopatia axilar;
  - aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja;
  - retração na pele da mama;
  - mudança no formato do mamilo.

Para fins de comparação (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015b) na Bélgica, Dinamarca, Finlândia, Itália, Polônia e Holanda o rastreamento também é bienal e indicado a partir dos 50 anos. No Reino Unido a periodicidade é trienal. A Organização Mundial da Saúde, assim como a Alemanha, França e o próprio Reino Unido não recomendam a prática em mulheres com menos que 50 anos, dada a inexistência de evidências que apontem inequívoca diminuição da mortalidade e, também, a menor sensibilidade da mamografia em mulheres na pré-menopausa devido à maior densidade mamária. Estima-se redução de 15% da mortalidade específica como consequência da adoção desta estratégia.

Conforme consta da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer (BRASIL, Ministério da Saúde,2013), em nosso país o rastreamento do câncer deve ser realizado a partir de recomendações governamentais e com base em avaliações econômicas e incorporação de tecnologias à saúde.

Países com taxas de incidência menores – como é o caso do Brasil – apresentam menores benefícios e maiores malefícios decorrentes desta prática, quando comparados com países com altas taxas de incidência (BRASIL, Ministério da Saúde,2013).

A realização da mamografia é apenas uma das etapas do programa de rastreamento, sendo necessário ainda a confirmação diagnóstica dos casos suspeitos e a disponibilização de tratamento oportuno e de boa qualidade para os casos confirmados, motivo pelo qual a ampliação da oferta de mamografias deve ser acompanhada de um ajuste na oferta dos procedimentos de confirmação diagnóstica e de tratamento. Segundo o INCA espera-se que 6,5% das mulheres rastreadas necessitem ainda de realizar ultrassonografia das mamas, 0,5% de punção com agulha fina, 1,5% de punção com agulha grossa e 0,7% de biópsia cirúrgica. Considerando os 2.126.626 de mamografias realizadas na rede pública no Brasil no ano de 2012, a realização de biópsia por agulha grossa e de biópsia cirúrgica foi inferior a 15% da demanda esperada (BRASIL, Ministério da Saúde,2013).

Entre 2002 e 2009, o número total de mamógrafos em uso no país aumentou de 2.498 para 4.653, com maior crescimento nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (OLIVEIRA et al., 2011). Ao examinar-se o crescimento em termos da razão do número de mamógrafos em uso por milhão de mulheres com 40 anos ou mais, entretanto, verifica-se que o crescimento diferencial não alterou substancialmente o padrão de distribuição entre as regiões. Apesar dos altos valores dessa razão na região Centro-Oeste, que lhe garantem a primeira posição em 2009, e do grande aumento na região Norte, as regiões Sudeste e Sul mantêm destaque em termos nacionais. O crescimento da oferta de mamógrafos na região Nordeste foi relativamente modesto. Desse modo, nos dois períodos, dois grupos se destacam – de um lado, as regiões Norte e Nordeste, com valores mais baixos, e do outro as demais regiões. A concentração de mamógrafos, evidenciada na porcentagem localizada na capital, apresentou alguma redução no período. No Sudeste e no Sul, a participação da capital estadual é mais baixa; nas demais regiões, apesar das reduções, a maior parte dos equipamentos fica na capital. O percentual de aparelhos de mamografia disponíveis ao SUS, em relação ao total de equipamentos em uso no país, aumentou de 34,5% para 40,1%. Considerada regionalmente, essa relação tem comportamento diferenciado entre 2002 e 2009: aumentou



consideravelmente na região Norte; por outro lado, houve grande decréscimo na região Nordeste, no Rio de Janeiro e em Goiás.

Alguns autores observam que (GADELHA; MARTINS, 2011), embora se tenha verificado um aumento do número de mamógrafos no Brasil, entre os anos de 2003 e 2008, observou-se uma redução da oferta deles no SUS. No entanto, o que se tem no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS) é um aumento progressivo da produção de mamografias. Considerando-se a estimativa de necessidade (com base na população de 2009) – de 3.886.772 – e a produção de mamografias bilaterais para rastreamento em 2010 – de 3.037.415 –, vê-se que há um déficit de produção de cerca de 800 mil mamografias anuais para se alcançar a meta de 60% da população SUS (80% do total) e a periodicidade de dois anos.

A DENASUS (Departamento Nacional de Auditoria do SUS) realizou uma auditoria (ANDRADE, 2014) e constatou que 15% dos 1.514 mamógrafos estão sem uso por apresentarem defeito, ou por estarem guardados na caixa. Há também a falta de manutenção dos equipamentos, profissionais capacitados para operar os mamógrafos e infraestrutura do local do exame. De acordo com a auditoria, 150 equipamentos funcionavam sem a presença de um médico radiologista, 89 não tinham um técnico em radiologia e 343 não passaram pela manutenção adequada.

Observa-se também (ANDRADE, 2014) falta de filmes de mamografia e qualidade insatisfatória desses exames. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), 70% das mamografias realizadas na rede pública não apresentam boa qualidade. Para cada quatro mamografias recebidas pelo INCA apenas uma tem qualidade. Os fatores contribuintes para a má qualidade desses exames são: posicionamento incorreto da paciente, filmes impróprios, radiografias tremidas e revelação inadequada.

Na cidade de Pelotas- RS, em 2002 (SCLOWITZ et al., 2005), foi realizado estudo transversal de base populacional com o objetivo de investigar determinantes da realização da prevenção secundária do câncer de mama em amostra de 879 mulheres com idade entre 40 a 69 anos. A afirmativa “Mamografia alguma vez na vida” mostrou prevalência de 70% (IC 95%: 66,8-73,0), sendo que 83,7% (IC 95%: 80,5-86,6) realizaram a última mamografia há dois anos ou menos. Das entrevistadas, 62% (IC 95%: 58,7-65,2) consultaram ginecologista ao menos uma vez no último ano. Os fatores associados a maiores prevalências das condutas na prevenção secundária do câncer de mama foram: pertencer às classes sociais mais altas; ter a maior combinação de fatores de risco para neoplasia mamária; ter história familiar de câncer

de mama; fazer uso de terapia de reposição hormonal e ter sido submetida à biópsia por patologia mamária. Foi verificada tendência linear, estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), do desfecho – realização recente de mamografia - em relação à variável classe social. Observou-se que as razões de prevalência aumentam em direção às classes mais altas, apresentando valores duas vezes maiores na classe mais rica (classe A: RP:2,07; IC95%:1,46-2,94) em relação à categoria de base (classe E:estrato tomado como referência, RP:1,0).

Outro estudo recente (OLIVEIRA et al., 2011) examinou os efeitos de características geográficas e da população na chance de realizar mamografia, no Brasil em 2003 e 2008, a partir do Suplemento Saúde, da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Uma proporção maior de mulheres com idade entre 50-69 anos relatou ter feito mamografia em 2008 quando comparado aos relatos de 2003 – 71,5% e 54,6%, respectivamente. A chance de realização do exame é maior entre aquelas de 50 a 69 anos, aumenta com a renda familiar e escolaridade, dentre as casadas, para as que consultaram médico e para as que têm plano de saúde. Residir em área metropolitana triplica a chance de mamografia. Comparado com a região Norte, residentes das demais regiões têm chances maiores e a distância influencia negativamente a realização do exame. No período, a cobertura aumentou na faixa etária alvo da política nacional, com redução das desigualdades de renda e de escolaridade. No grupo que declarou renda familiar per capita de até um quarto de salário mínimo, 18,1% das mulheres declararam ter realizado mamografia em 2003 e 25,7% em 2008. No outro extremo, cuja renda era de vinte ou mais salários mínimos o aumento foi de 83,6 para 87,7%. Naquelas com menos de 1 ano de instrução 24,3% relataram ter feito o exame em 2003 e 38,5% em 2008, enquanto no grupo com pelo menos 15 anos de instrução o aumento observado foi de 68,1 para 70,8%. A ampliação do acesso parece mais ligada às políticas de aumento de renda e inclusão social, e à ampliação da oferta de exames na rede pública e conveniada, do que ao aumento do número de mamógrafos.

Ainda se referindo ao artigo anterior, Silva GA (2011) observa que em 2003 uma prevalência de mamografia de pelo menos 70% era notada somente a partir do patamar de três salários mínimos, e em 2008 essa prevalência já era alcançada a partir de dois salários. Na mesma direção, as autoras evidenciaram que o crescimento de cobertura foi maior entre as mulheres sem plano de saúde (33 para 47%), embora os indicadores continuem sendo maiores entre aquelas que referem ter plano de saúde (64,7 para 72,9%).

### **3.6 Novas tecnologias diagnósticas propostas para o rastreamento do câncer de mama**

#### **3.6.1 Mamografia digital**

A mamografia digital é hoje uma realidade. Muitos aparelhos convencionais, que usam filme, estão sendo substituídos pelos digitais em um processo que, no mais, acompanha uma transição que acontece também nas outras dimensões da vida humana. A mamografia digital oferece maior resolução e contraste de imagem, motivo pelo qual tem se mostrado vantajosa em mulheres com menos de 50 anos de idade, na pré ou na perimenopausa e com mamas densas e heterogêneas (FREITAS et al., 2006). A aquisição de uma unidade digital pode custar de 1,5 a 4 vezes a mais do que uma unidade analógica (NEES, 2008). Alguns fatores podem contribuir para um maior impacto do uso desse tipo de tecnologia, como a possibilidade armazenamento de imagens e de transmissão de dados - sem perda da qualidade, eliminação de artefatos e capacidade de variação do contraste da imagem. Mas, de maneira geral, a acurácia diagnóstica no rastreamento entre antiga e nova tecnologia são similares (PISANO et al., 2005).

Quando se procede a uma análise de custo-efetividade entre duas estratégias não dominadas, a Razão de Custo Efetividade Incremental (ICER) é a medida que deve ser calculada. A menor ICER corresponde a um menor custo por efetividade adicional. A estratégia de rastreamento que utiliza a mamografia convencional como teste de rastreio é mais custo-efetiva, quando comparado ao uso do exame digital (PEREGRINO et al., 2012).

#### **3.6.2 Ressonância Nuclear Magnética (RNM)**

A RNM das mamas é considerada o método de imagem com maior sensibilidade para detecção de lesões mamárias e tem capacidade de detectar uma possível angiogênese pelo aumento da captação de contraste (HEYWANG-KÖBRUNNER et al., 2008). Ao contrário da mamografia, a RNM não usa radiação ionizante e sua acuidade não é prejudicada pela densidade mamária (WARNER et al., 2008). O uso da RNM das mamas tem sido avaliado

tanto para a confirmação de diagnóstico e estadiamento quanto para o rastreamento do câncer de mama (MENEZES, 2014).

Segundo a Diretriz Brasileira para a detecção precoce do câncer de mama (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015), foram identificadas

duas revisões sistemáticas, desenhadas para responder sobre a eficácia da RNM na redução da mortalidade global e por câncer de mama em programas de rastreamento: uma de alta qualidade (NELSON et al., 2009) e outra de baixa qualidade (HEYWANG-KÖBRUNNER et al., 2008). Contudo, nenhuma das duas apresentou estudos primários para avaliar os benefícios e danos associados ao rastreamento com RNM em mulheres com risco padrão de desenvolvimento de câncer de mama e nenhum ensaio clínico sobre rastreamento com RNM em mulheres de risco padrão foi identificado.

Embora seja apresentada como forma de vigilância para mulheres com risco muito aumentado de desenvolver câncer de mama, e embora seu uso no rastreamento de mulheres com risco padrão venha se popularizando na prática clínica (ELMORE; KRAMER, 2014), nenhum país do mundo recomenda a RNM como método de rastreamento para essas mulheres (USA, NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2012).

Além da ausência de evidências sobre os benefícios, existem evidências sobre possíveis danos associados ao rastreamento com RNM, dada a necessidade de injeção de material de contraste, o que implica riscos associados. Outro aspecto a ser considerado é a especificidade do método, pois, embora tenha um bom valor preditivo negativo (VPN), a especificidade não é satisfatória, gerando aumento de resultados falso-positivos. O número de resultados falso-positivos no rastreamento com o uso de RNM é maior do que quando comparado ao rastreamento mamográfico, e o número de casos de sobrediagnóstico também é potencialmente maior com o uso da RNM (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009). Danos associados à investigação diagnóstica de casos falso-positivos e possíveis danos do sobretratamento de casos sobrediagnosticados no rastreamento com RNM precisam ser adequadamente estudados. É preciso ainda considerar o impacto psicológico dos resultados falso-positivos e de diagnóstico e tratamento de um câncer nos casos de sobrediagnóstico. Estima-se, ainda, que o número de casos indeterminados no rastreamento aumentaria em dez vezes com o rastreamento com RNM. Outro problema é a dificuldade de se biopsiar lesões visualizadas apenas na RNM, o que requer equipamento especial e experiência em guiar biópsias percutâneas por meio da RNM (HEYWANG-KÖBRUNNER et al., 2008).

As incertezas sobre possíveis benefícios e a certeza do aumento de danos são suficientes para realizar uma recomendação fortemente contrária à instituição do rastreamento com RNM em mulheres com risco padrão de desenvolvimento de câncer de mama.

### 3.6.3 - Ultrassonografia mamária

A ultrassonografia é, ao lado da mamografia, o mais importante método de imagem na investigação diagnóstica de alterações mamárias suspeitas, e os dois métodos são vistos como complementares na abordagem de diferentes situações clínicas. A ultrassonografia apresenta duas importantes vantagens sobre a mamografia na investigação diagnóstica do câncer de mama: a ausência do uso de radiação ionizante e o fato de sua acuidade diagnóstica não depender da densidade mamária (HOUSSAMI et al., 2009). A aplicação da ultrassonografia mamária na diferenciação entre cistos e tumores sólidos da mama e na avaliação de nódulos palpáveis em mulheres jovens são exemplos de indicações reconhecidas e bem estabelecidas na prática clínica para o uso desse exame (FLOBBE et al., 2002; ELMORE et al., 2005). Assim como a mamografia, a ultrassonografia é usada ainda como método de imagem para guiar biópsia mamária.

Embora consagrada como método de investigação diagnóstica do câncer de mama, seu papel como método de rastreamento não apresenta a mesma aceitação na comunidade científica e nas diretrizes de rastreamento de programas de detecção precoce do câncer de mama em todo o mundo.

A revisão sistemática realizada por Elmore *et al.* (2005), sobre novas modalidades de rastreamento do câncer de mama, identificou apenas estudos de acuidade diagnóstica. Segundo essa revisão, não existem ensaios clínicos sobre o tema e os resultados de rastreamento com ultrassonografia estavam disponíveis apenas para populações com risco aumentado de desenvolvimento do câncer de mama e mulheres com alta densidade mamária. Uma revisão sistemática recente e de boa qualidade realizada por Gartlehner *et al.* (GARTLEHNER et al., 2013a, 2013b) teve como objetivo avaliar os benefícios e os danos da realização da ultrassonografia em associação com a mamografia para o rastreamento do câncer de mama em mulheres com risco padrão de desenvolverem essa neoplasia. Entretanto, a revisão sistemática não identificou nenhum estudo com grupo controle desenhado para responder a essa pergunta. A revisão sistemática elaborada por Nothacker *et al.* (2009) buscou

estimar os riscos e os benefícios adicionais da ultrassonografia mamária em mulheres com mamas densas e com mamografias de rastreamento negativas. Esse estudo também não detectou nenhum ensaio clínico randomizado sobre o tema.

O único tipo de evidência existente para respaldar o uso da ultrassonografia como método de rastreamento do câncer de mama são estudos observacionais, propensos a diversos tipos de vieses e sem resultados válidos sobre a eficácia desse método de rastreamento (BRODERSEN et al., 2010). Muitas vezes, o uso da ultrassonografia como teste de rastreamento é feito com a intenção de complementar a mamografia de rastreamento realizada em mulheres jovens com mamas densas e resultado negativo, visando a aumentar a sensibilidade do rastreamento (HOUSSAMI et al., 2009). Alguns estudos sugerem que a proporção de resultados falso-positivos, para tumores sólidos, com a ultrassonografia, seria o dobro da apresentada pela mamografia. A ultrassonografia mamária possui conhecidas limitações que comprometem seu papel potencial como um método de rastreamento para o câncer de mama. Entre essas limitações, estão a grande dependência da presença e da experiência do médico operador, a maior dificuldade de padronização de técnicas de exame e de critérios de interpretação, e a dificuldade na detecção de microcalcificações (ELMORE et al., 2005).

### **3.7 O tratamento da doença em fase clínica**

São muitas as possibilidades terapêuticas do câncer de mama, mas de uma maneira geral estas intervenções podem sempre ser classificadas como um tratamento de efeito local – cirurgia, radioterapia – ou sistêmico – quimioterapia, hormonioterapia e a terapia direcionada a alvos específicos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

As intervenções cirúrgicas podem ser mais alargadas, como a mastectomia, ou menos mutiladoras, como a *breast conserving surgery* (BCS). Estudos que seguiram milhares de mulheres ao longo de mais de 20 anos mostraram que, quando a BCS é possível, a realização da mastectomia não irá acrescentar sobrevida. Fazem parte, ainda, do arsenal terapêutico cirúrgico a identificação e remoção do chamado nódulo linfático sentinela e a dissecação dos nódulos linfáticos axilares. A radioterapia – aplicação de raios de alta energia ou de partículas que destroem as células cancerosas diminuem a probabilidade de recorrência da doença em

seu local de origem assim também como nos nódulos linfáticos próximos. Também é utilizada como tratamento local de focos de doença que se estabeleceram à distância, como nos ossos e no cérebro. Podem partir de uma fonte radioativa externa ou de fonte implantada internamente – a braquiterapia (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

A quimioterapia se refere a uma diversidade grande de substâncias, tais como o docetaxel, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, doxorubicina, vinorelbine, capecitabine, gemcitabine, mitoxantrona, ixabepilone e eribulin. Como as drogas circulam pela corrente sanguínea agem sobre as células cancerosas da mama, mas também sobre todas as demais células do organismo, tendo especial efeito sobre aquelas que se dividem rapidamente como os precursores das células sanguíneas na medula óssea, células do ângulo da boca, dos intestinos e dos folículos capilares. É esta ação que determina a ocorrência de boa parte dos efeitos colaterais da quimioterapia, sendo alguns deles graves e potencialmente fatais (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

Os ovários são os principais produtores de estrógenos na fase reprodutiva feminina. O tamoxifen bloqueia os receptores estrogênicos que porventura existam nas células cancerosas das mamas (ER+). Em outros órgãos como o útero e os ossos o tamoxifen age de forma análoga ao próprio estrogênio, motivo pelo qual ele é conhecido como um modulador seletivo dos receptores do estrogênio. Outras substâncias, como o fulvestrant, bloqueiam todos os receptores e, conseqüentemente, exercem apenas uma ação antiestrogênica em todo o corpo. Outras substâncias que fazem parte deste arsenal são os análogos do hormônio indutor da secreção do hormônio luteinizante (LHRH), como a goserelina e o leuprolide, que bloqueiam o desenvolvimento de folículos ovarianos e, conseqüentemente, a produção local de estrogênio. Após a menopausa pequenas quantidades de estrogênio são produzidas pelo tecido adiposo, a partir da conversão de hormônios adrenais pela enzima aromatase. Para o tratamento do câncer de mama ER+ em mulheres na fase de pós-menopausa existem bloqueadores desta enzima, como o anastrozole, o letrozole e o exemestane (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

Estima-se que 1 em cada 5 casos de câncer de mama são HER2/neu+. Algumas drogas como o trastuzumab, o pertuzumab, a ado-trastuzumab emtansine e a lapatinib têm esta proteína como alvo. As duas primeiras são anticorpos monoclonais, a terceira é um anticorpo monoclonal acoplado a um quimioterápico. São tóxicas para o coração e podem causar

insuficiência cardíaca. A lapatinib pode causar diarreia severa (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

Outras substâncias, como a palbociclib e o everolimus bloqueiam proteínas intracelulares que participam de cascatas de sinalização do crescimento tumoral e podem ser usadas no tratamento dos casos HER2/neu -. O befacizumab é uma droga com propriedades anti-angiogênicas que reduz a vascularização do tumor, reduzindo assim seu aporte de sangue, oxigênio e nutrientes e dificultando o seu crescimento (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

Segundo consenso publicado pelo INCA em 2004 (BRASIL. Ministério da Saúde, 2004), a mastectomia simples é um tratamento curativo do Carcinoma Ductal *in situ* em 98% dos casos, mas certamente representa procedimento excessivamente mutilante para considerável parcela dos casos. Tumores com diâmetro inferior a dois centímetros e margens cirúrgicas livres de comprometimento podem ser tratados com ressecção segmentar seguida de radioterapia complementar. Cirurgias não conservadoras da mama, seguidas ou não de reconstrução mamária, são indicadas quando é impossível assegurar a obtenção de margens livres, em função da extensão ou multicentricidade do tumor. A linfadenectomia de nível I (base da axila) ou a dissecação do linfonodo sentinela deve ser realizada em casos de comedonecrose ou alto grau histológico (GIII) devido à possibilidade de microinvasão e envolvimento axilar.

Nos Carcinomas ductais *in situ* pode-se considerar, ainda, a possibilidade do uso de hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno (20mg/dia), por cinco anos.

Na neoplasia lobular *in situ*, considerada como um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, indica-se a biópsia excisional. Esta condição exige vigilância especial por meio de exame clínico semestral e mamografia anual.

Carcinomas invasores com diâmetro tumoral inferior a três centímetros: a cirurgia conservadora preenche os pré-requisitos que norteiam o tratamento cirúrgico do câncer de mama, que são: máximo controle loco-regional, estadiamento, prognóstico semelhante com menor morbidade e mutilação.

São pré-requisitos para se indicar uma cirurgia conservadora:

- a) ausência de comprometimento da pele;
- b) tumor único;
- c) avaliação das margens cirúrgicas (no intra ou pós-operatório);



- d) proporção adequada entre volume da mama e do tumor (distorção menor do que 30%);
- e) facilidade de acesso ao sistema de saúde para garantia do seguimento.

A avaliação das margens cirúrgicas modifica a extensão da cirurgia e contribui para reduzir a incidência de recidiva local nas cirurgias conservadoras. Quando a avaliação das margens for feita posteriormente à cirurgia e for identificado o comprometimento das mesmas, recomenda-se a re-intervenção. À cirurgia conservadora, segue-se a radioterapia complementar na mama. Nas mulheres com tumor de diâmetro igual ou inferior a três centímetros, sem comprometimento nodal clinicamente aparente, pode ser utilizada, quando disponível, a técnica do linfonodo sentinela (LS) que visa identificar aquelas que necessitam ser submetidas à linfadenectomia axilar. É baseada na retirada do LS, que é o primeiro linfonodo a receber células metastáticas do tumor primário. O LS pode ser identificado pelo cirurgião por meio de injeção de corantes vitais e/ou radiofármacos, seguido de linfocintigrafia e uso de detector portátil de irradiação (probe). O exame citológico ou histológico é realizado pelo patologista para identificar ou descartar a presença de metástases. Esta técnica deve ser realizada por equipe multidisciplinar treinada (mastologista, patologista e médico nuclear). Constituem contra-indicações para a realização da técnica do LS: realização de biópsia prévia, complicada por hematoma, presença de cicatrizes extensas, mamoplastia, quimioterapia neoadjuvante e gravidez. Não havendo disponibilidade da técnica do LS ou nos casos em que o LS mostrou-se comprometido pela neoplasia maligna da mama, deve-se proceder à linfadenectomia axilar.

Carcinomas invasores com diâmetro igual ou maior que três centímetros, com ou sem quimioterapia neoadjuvante A mastectomia deve ser indicada para os tumores iguais ou maiores que três centímetros. As técnicas modificadas que preservam um ou ambos os músculos são as mais empregadas pois além de assegurarem resultados semelhantes à mastectomia radical, facilitam a reconstrução e reduzem a morbidade. A opção pela técnica depende dos achados intraoperatórios, das circunstâncias clínicas e da idade da paciente. Sempre que se indicar uma mastectomia em pacientes com boas condições clínicas, deve-se considerar a possibilidade de se realizar a reconstrução mamária imediata.

A Radioterapia é utilizada com o objetivo de destruir as células remanescentes após a cirurgia ou para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia. Após cirurgias conservadoras deve ser aplicada em toda a mama da paciente, independente do tipo histológico, idade, uso de

quimioterapia ou hormonioterapia ou mesmo com as margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico. O reforço da dose no leito tumoral (boost), está indicado nas pacientes com carcinoma ductal infiltrante, principalmente naquelas com idade inferior a 50 anos. Os casos de carcinoma ductal *in situ*, quando tratados por meio da cirurgia conservadora, devem ser submetidos à radioterapia adjuvante em toda a mama. A presença de um dos fatores listados a seguir é suficiente para a indicação de radioterapia após a mastectomia, conforme consensuado no encontro de St. Gallen, Suíça:

- a) tumores com diâmetro igual ou maior que cinco centímetros (somar com o tamanho do fragmento de biópsia prévia);
- b) pele comprometida pelo tumor;
- c) dissecação inadequada da axila;
- d) margem comprometida (menor do que 1 cm);
- e) quatro ou mais linfonodos comprometidos;
- f) não houve consenso quanto a indicação de realizar radioterapia quando há de um a três linfonodos comprometidos.

A utilização de quimioterapia com antracíclicos no período após as cirurgias radicais ou conservadoras protelam o início da radioterapia para o término da terapêutica sistêmica, não devendo ser este período superior a seis meses desde a realização da cirurgia. Existindo mais de quatro linfonodos axilares comprometidos e em tumores centrais ou mediais, pode se incluir a cadeia da mamária interna, principalmente nos três primeiros espaços intercostais, uma vez que a possibilidade de comprometimento é de 30%.

#### Quimioterapia e hormonioterapia:

A terapia adjuvante sistêmica segue-se ao tratamento cirúrgico instituído. Sua recomendação deve basear-se no risco de recorrência. As mulheres com indicação de mastectomia como tratamento primário, podem ser submetidas à quimioterapia neoadjuvante, seguida de tratamento cirúrgico conservador, complementado por radioterapia. Para aquelas que apresentarem receptores hormonais positivos, a hormonioterapia, também está recomendada.

Estádios I, II e III (doença operável):

As pacientes consideradas com risco mínimo de recorrência devem ser submetidas a seguimento periódico. Para aquelas pacientes com risco baixo deve-se usar Tamoxifeno (TMX), por cinco anos. Já naquelas com risco elevado, o tratamento será condicionado à avaliação dos seguintes fatores: responsividade aos hormônios, presença de menopausa e comprometimento nodal, como mostrado a seguir:

Quadro 3 - Tratamento de pacientes nos estádios I, II e III (doença operável) conforme o risco de recorrência.

RISCO DE RECORRÊNCIA	CARACTERÍSTICAS	RECOMENDAÇÃO
Mínimo	Idade superior a 35 anos, e Tumor menor que 1cm, e Linfonodo axilar negativo ou Tumor tubular, ou mucinoso, ou medular típico ou papilífero menor do que 3 cm e linfonodo negativo.	Seguimento periódico
Baixo	Idade superior a 35 anos, e Tumor entre 1 a 2 cm, e Grau I ou II, e Receptor hormonal positivo (estrogênio e/ou progesterona) positivo e Linfonodo Negativo.	TMX, por cinco anos
Elevado	Idade inferior a 35 anos, ou Tumor maior que 2 cm, ou Grau III, ou Receptor hormonal (estrogênio e progesterona) negativo, ou Linfonodo positivo.	Ver quadro específico

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Controle do Câncer de Mama – Documento de Consenso. Rio de Janeiro. 2004

Quadro 4 - Tratamento de pacientes nos estádios I, II e III (doença operável) com risco elevado de recorrência.

CONDIÇÕES	PRÉ-MENOPAUSA	PÓS-MENOPAUSA
<b>HORMÔNIO-RESPONSIVO</b>		
Com linfonodo axilar negativo	Antracíclico (até 6 ciclos) ou CMF, seguidos de Tamoxifeno por 5 anos	TMX por 5 anos ou Antracíclico (até 6 ciclos), seguido de TMX por 5 anos
Com linfonodo axilar positivo	Antracíclico (até 6 ciclos), seguido de TMX por 5 anos	
<b>NÃO HORMÔNIO RESPONSIVO</b>		
Com linfonodo axilar negativo	Antracíclico (até 6 ciclos)	Antracíclico (até 6 ciclos)
Com linfonodo axilar positivo		

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Controle do Câncer de Mama – Documento de Consenso. Rio de Janeiro. 2004.

Não havia indicação, em 2004, para a substituição do Tamoxifeno por inibidor de aromatase. Nos casos de contraindicação para uso de TMX, como na ocorrência de doença tromboembólica, doença cerebrovascular ou carcinoma de endométrio e naqueles tumores iniciais, que se desenvolvam durante uso de TMX, sugere-se inibidor de aromatase como terapia adjuvante somente em mulheres na pós-menopausa e com tumores positivos para receptores hormonais. Há poucos estudos que avaliam o impacto da quimioterapia adjuvante em mulheres com idade superior a 70 anos. A sua utilização nesta faixa etária deve ser feita de forma criteriosa e individualizada.

### Estadio III (não-operável)

No tratamento neoadjuvante está recomendado o uso de Antracíclico (até 6 ciclos) ou CMF. Na impossibilidade da administração de quimioterapia, a hormonioterapia deve ser instituída. Recomenda-se o uso de TMX por um período de quatro a seis meses. Em caso de falha no uso de Antracíclico, deve-se adotar a radioterapia, acrescida de hormonioterapia, se o tumor for receptor positivo. Não houve consenso sobre o uso neoadjuvante dos Taxanos e seus benefícios para as mulheres com câncer de mama, uma vez que, são necessários maiores estudos a seu respeito. O tratamento adjuvante consiste no uso de Tamoxifeno, por 5 anos, em pacientes com tumores positivos para receptores hormonais.

### Estádio IV (terapia paliativa)

A doença metastática deve ser confirmada cito ou histologicamente, sempre que possível. A indicação hormonioterapia isolada deve ocorrer sempre que possível. Deve ser utilizada somente em tumores com receptor hormonal positivo.

A Quimioterapia está recomendada nos tumores negativos para receptores hormonais, nos casos de doença visceral sintomática ou extensa e quando há progressão após intervalo curto de manipulação hormonal prévia (4 meses).

Há evidências recentes de aumento de sobrevida com utilização precoce de Trastuzumab associado à quimioterapia, em pacientes com tumores que super-expressam HER-2.

O Canadá produziu documento mais recente - 2014, baseado em revisão sistemática da literatura, com indicações de terapia sistêmica para o câncer de mama feminino em estágio inicial (EISEN et al., 2014). O estudo incluiu ensaios clínicos para tratamento de doença em seus estágios iniciais - definidos como tumores invasivos estágio I ou IIa (T1 N0/N1 e T2 N0) e tumores operáveis – estágio IIb e IIIa (T2 N1 M0; T3 N0 M0 e T0 N2 M0; T1(inclui o T1mic) N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1/N2 M0). As condições determinantes para a escolha do tratamento sistêmico foram baseadas nas seguintes características da doença e do paciente.

#### Doença:

- a) acometimento linfonodal;
- b) tamanho do tumor;
- c) presença de receptor de estrogênio (ER);

- d) presença de receptor de progesterona (PR);
- e) presença de receptor HER2;
- f) grau de diferenciação do tumor;
- g) e presença de invasão tumoral linfovascular.

Paciente:

- a) idade;
- b) menopausa;
- c) e comorbidades médicas.

Quimioterapia deve ser considerada no tratamento de tumores com as seguintes características:

- a) Pelo menos um linfonodo acometido por macro-metástase (depósito > 2mm);
- b) Tumor ER negativo (ER-) com tamanho > 5 mm;
- c) Tumores HER2 positivos (HER2+);
- d) Pacientes de risco elevado, sem acometimento linfonodal, com tumor > 5 mm e mais pelo menos uma característica de alto risco (tumor grau 3; triplo negativo: ER-, PR- e HER2-; infiltração linfovascular positiva; HER2+; ou risco estimado de recorrência em 10 anos de pelo menos 15%.);
- e) e Risco de morte por câncer de mama, em 10 anos, calculado pela ferramenta “Adjuvant! Online”, > 10%.

Pacientes cuja condição clínica sugira capacidade de tolerância, o uso de um regime contendo antraciclina e taxano é considerado uma estratégia ótima de quimioterapia, especialmente naqueles de risco elevado. Se não for possível o uso da antraciclina, pode-se associar a ciclofosfamida a um taxano (docetaxel). Em situações onde o taxano é contra-indicado, regime com dose ótima de um antracíclico é recomendado (doxorubicina ou epirubicina). O chamado CMF (ciclofosfamida oral + metotrexate + 5-fluorouracil) é um regime terapêutico aceitável quando antraciclina e taxanos são contra-indicados.

Terapia endócrina adjuvante deve ser considerada em toda paciente com câncer ER+. O uso de tamoxifen durante 5 anos é a conduta padrão, no entanto seu uso por mais de 10 anos é uma intervenção aceitável naquelas com tumor ER+ e que ainda não se encontravam

na menopausa, independente do tratamento quimioterápico. A terapia endócrina adjuvante ótima em mulheres na pós-menopausa é a administração dos inibidores da aromatase.

Somente aquelas com câncer HER2+ devem ser tratadas com trastuzumab, que deverá ser associado à quimioterapia quando houver acometimento linfonodal ou quando não o houver, mas o tumor for maior do que 1 cm. Não deve ser usado concomitantemente aos quimioterápicos antracíclicos devido à potencialização da cardiotoxicidade. Trastuzumab adjuvante deve ser usado durante um ano seguido, com avaliações periódicas da função miocárdica.

Ainda, segundo a Sociedade Americana de Câncer, o carcinoma lobular *in situ* pleomórfico, com maior chance de se tornar doença invasiva, para além da vigilância poderá ser tratado com exeresse cirúrgica (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015).

O carcinoma ductal *in situ* deve ser tratado cirurgicamente, de forma conservadora ou com mastectomia simples, acompanhada ou não da biópsia excisional do linfonodo sentinela. Caso a opção seja pela cirurgia conservadora está usualmente é seguida pela radioterapia. Se o tumor for ER+ o uso do tamoxifen nos 5 anos seguintes à cirurgia diminuirá a probabilidade de recorrência.

O tratamento do câncer de mama invasivo, na maioria das vezes (AMERICAN CANCER SOCIETY,2015) - e na dependência do seu estadiamento, grau de diferenciação celular, tipo histológico e identidade genético-molecular – irá exigir tratamento local e também sistêmico. A cirurgia conservadora poderá ser adequada para os estágios iniciais e naqueles casos que foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante (anterior à cirurgia) que reduziu o tumor a um tamanho que permita menor mutilação. Quase sempre a cirurgia conservadora é seguida da radioterapia. Se o tumor é grande a mastectomia é necessária. Em ambos os casos os linfonodos regionais devem ser abordados. Hormonioterapia estará indicada naqueles tumores em que as células cancerosas apresentem receptores ER e/ou PR. Terapia alvo e/ou imunoterapia nos casos HER2/neu+. Quimioterapia adjuvante sistêmica naqueles onde o tumor for maior que 1 cm. Quando menores, mas com características desfavoráveis – indiferenciação celular, ausência de receptores hormonais, HER2/neu+, ou com alta pontuação em um painel genético tal como o Oncotype Dx® - a quimioterapia adjuvante também poderá ser indicada. Longitudinalmente, a cada vez que a doença progredir na vigência de um tratamento será menos provável que a opção substituta alcance o efeito desejado.

## CONCLUSÃO

A reforma paradigmática trata, num certo sentido, do que há de mais simples e elementar: mudar as bases de lançamento de um raciocínio, as relações associativas e repulsivas entre alguns conceitos iniciais, mas dos quais dependem toda a estrutura daquela lógica, todos os desenvolvimentos discursivos possíveis. E também do que há de mais difícil. Porque não há nada mais fácil que explicar uma coisa difícil a partir de premissas simples admitidas, ao mesmo tempo, pelo locutor e pelo ouvinte. Perseguir um raciocínio sutil por vias que comportam sempre as mesmas engrenagens e o mesmo sistema de sinais. Contudo, nada mais difícil do que modificar o conceito angular, a ideia maciça e elementar que sustém todo o edifício intelectual. (Edgar Morin, 2015, p.55)

Esta tese, escrita na forma de ensaio acadêmico e baseada em revisão narrativa, pretende trazer um conjunto de números, conceitos e teorias que, uma vez reunidos e analisados, identifiquem insuficiências em práticas consagradas, pertinentes ao diagnóstico precoce e à prevenção das doenças crônicas. Ao mesmo tempo, oferecer um mosaico original de ideias e concepções a respeito de pré-doenças e doenças subclínicas, de onde possam emergir alternativas ao paradigma tido como em exaustão. Sua estrutura pouco ortodoxa é uma opção do autor, que enxergou no formato o modelo mais adequado para abrigar uma variedade grande de informações e comentários que só fariam sentido se apresentados juntos, conduzidos por uma narrativa única que, a partir de suas interfaces e conexões, naturalmente devolvesse as partes ao todo, e tornasse possível sua contextualização. Formato que permitiu conduzir uma crítica à estrutura de pensamento que se estabeleceu, e vem sendo replicada, na própria geração do conhecimento médico – em artigos, protocolos, diretrizes e livros texto – porquanto entendemos haver uma possibilidade de leitura alternativa das mesmas questões. O que se buscou na literatura revisitada, muitas vezes não se revelava em seus títulos. Foi um exercício de crítica conceitual, um esforço em olhar para onde muitos olham, e buscar enxergar aquilo que fugia ao senso comum. Procuramos abrir espaço para que um novo raciocínio fosse possível, dentro de uma lógica também nova, muitas vezes contra intuitiva e que, por sê-lo, talvez ainda não tenha se estabelecido como pensamento dominante.

Por se tratar de um exercício de lógica, muito dos raciocínios trazidos por esta tese podem ser aplicados a outras doenças do grupo das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), além da doença cardiovascular aterosclerótica e do câncer de mama. É o caso da hipertensão arterial, do diabetes mellitus, do câncer de próstata e da osteoporose, por exemplo.



A despeito de não incidir com exclusividade nos idosos, e de vir apresentando prevalência crescente nas faixas etárias mais jovens, é nos mais velhos que as prevalências são maiores e onde muitas vezes as diferentes DCNT se acumulam (DUNCAN et al., 2012). Como vimos anteriormente, a transição demográfica e o envelhecimento populacional são mudanças na estrutura da sociedade que favoreceram a epidemia em questão (SCHRAMM et al., 2004). Esta observação exige que retornemos às ideias desenvolvidas por James Fries (FRIES, 1980). Seus argumentos e expectativas quanto às possibilidades de envelhecimento saudável encontram nas ideias de Geoffrey Rose um contraponto que merece ser melhor examinado.

É verdade que uma proporção cada vez maior de pessoas está atingindo idades avançadas em países desenvolvidos (FRIES, 1980). E também que a interrupção do tabagismo, a redução no consumo de álcool, o tratamento da hipertensão arterial, a redução do excesso de peso, o incentivo às interações sociais saudáveis, à autonomia individual e ao autocuidado são capazes de fazer com que as doenças crônicas, quando não prevenidas, se manifestem apenas em uma idade já mais avançada. Disso resultaria uma compressão do quantum de morbidade em um período de tempo mais curto e mais próximo do fim da vida. Além disso, que a prática regular de atividades físicas tem explorado a “plasticidade” dos sistemas orgânicos e se mostrado capaz tanto de reduzir a velocidade de perda das reservas funcionais do organismo quanto de melhorar a capacidade e desempenho funcional e, conseqüentemente, a qualidade de vida.

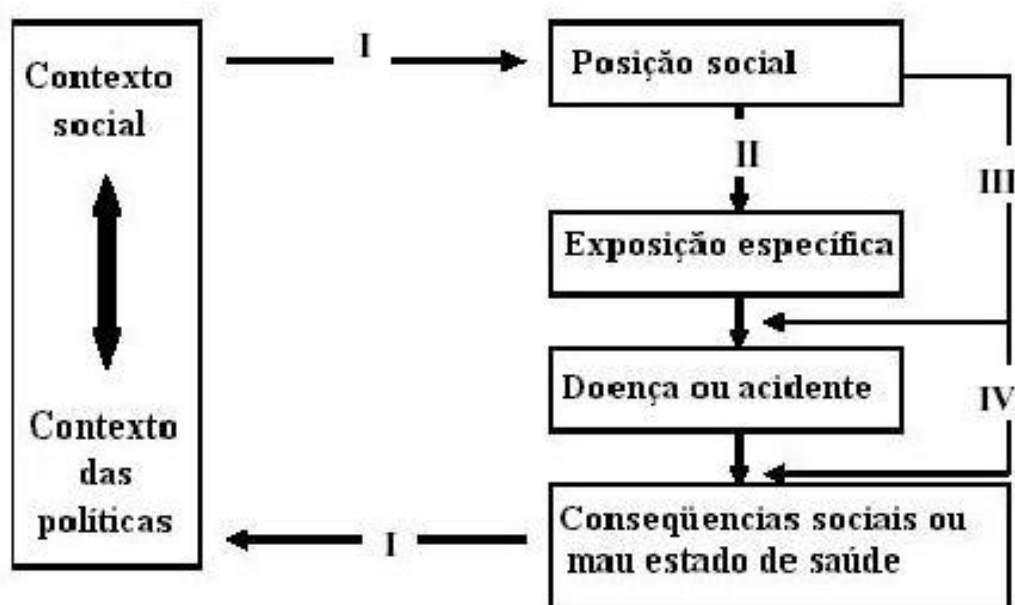
No entanto o autor não considera a influência exercida pelo contexto na determinação da saúde. Fries parte de um pressuposto ideal, simplista, e de uma visão onde a saúde está na dependência exclusiva de fatores individuais, sem considerar que este mesmo indivíduo sempre ocupará um lugar qualquer na estrutura de poder da sociedade, instrumentado com recursos variados e submetido a pressões contínuas. Ignora as diversidades individuais e sociais, a identidade própria da coletividade em que estamos inseridos, as desigualdades, injustiças e a complexidade da rede de fatores que levam alguém a ter hábitos saudáveis ou não, ou que o coloquem em uma posição de facilidade ou dificuldade de acesso a ambientes favoráveis à prática de atividades físicas ou ao atendimento médico adequado.

Rose (1992), por sua vez, identificou na estratégia de prevenção com base nos riscos populacionais um recurso de alcance mais longo e efeito mais duradouro, que poderia ser complementada pela estratégia que aborda o risco no plano individual, sempre

que as duas modificassem os riscos em um mesmo sentido. O objetivo da estratégia populacional é o deslocamento de toda a distribuição de frequência de risco em uma direção favorável. Para tanto é necessário impor intervenções que modifiquem o comportamento de toda a sociedade - quer trabalhando seus valores, rituais ou estrutura, quer impondo mudanças na economia ou intervindo no ambiente comum. O autor afirma que os determinantes das doenças são, principalmente, econômicos e sociais, e que, portanto, os seus remédios também o deveriam ser. E finaliza dizendo que medicina e política não poderiam e nem deveriam nunca ser dissociados.

As relações entre a posição social e condições de saúde foram esquematizadas no modelo teórico de Diderichsen e Hallqvist (DIDERICHSEN; HALLQVIST, 1998). O indivíduo, ou o subgrupo populacional, ocupa uma dada posição social como resultado de mecanismos sociais tais como o sistema educacional e o mercado de trabalho. De acordo com a posição social ocupada aparecem desigualdades, como o diferencial de exposição a riscos que causam danos à saúde, o diferencial de vulnerabilidade à ocorrência de doença frente à exposição a estes riscos e o diferencial de consequências sociais ou físicas, uma vez contraída a doença. Este modelo permite identificar alguns pontos de incidência de políticas que atuem seja sobre os mecanismos de estratificação social, seja sobre os diferenciais de exposição, de vulnerabilidade e de suas consequências.

Figura 8: Diferenciais de saúde segundo a posição social



A intervenção sobre os mecanismos de estratificação social é das mais cruciais para combater iniquidades em saúde, incluindo-se aqui políticas que diminuem as diferenças sociais relacionadas ao mercado de trabalho, à educação e à seguridade social. Um segundo conjunto de políticas busca diminuir os diferenciais de exposição a riscos, tendo, por exemplo, como alvo, os grupos que vivem em condições de habitação insalubres, trabalham em ambientes pouco seguros ou estão expostos a deficiências nutricionais. O combate aos diferenciais de vulnerabilidade inclui intervenções que buscam fortalecer a resistência a diversas exposições, como a educação das mulheres para diminuir sua própria vulnerabilidade e a de seus filhos. A intervenção no sistema de saúde busca reduzir os diferenciais de exposição e de vulnerabilidade, através de ações preventivas - vacinas, educação sobre fatores de risco, etc. - bem como os diferenciais de consequências ocasionadas pela doença, aqui incluindo melhoria da qualidade dos serviços a toda a população, apoio a deficientes, acesso a cuidados de reabilitação e mecanismos de financiamento equitativos que impeçam adicional empobrecimento decorrente da doença.

De fato, a partir dos dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), de 1998, foi avaliada a autopercepção de saúde nas categorias “muito bom”, “bom”, “regular”, “ruim” e “muito ruim” (DACHS, 2002). Quanto à renda, enquanto 70% do decil mais baixo tiveram avaliação boa/muito boa, este valor atingiu 87% no decil mais alto. Já para a avaliação ruim/muito ruim, os valores foram 3,8% e 1,6%, respectivamente. Para a escolaridade, estas desigualdades foram mais evidentes: entre os que tinham menos de um ano de estudo, pouco mais da metade (51%) referiu estado de saúde bom/muito bom, comparados a 90% daqueles com ensino superior. Quanto à avaliação ruim/muito ruim, os de menor tempo de estudo relataram 13,5% contra apenas 4,7% dos indivíduos com nível superior.

Barata et al (BARATA et al., 2007) analisaram desigualdades na percepção do estado de saúde entre jovens e adultos segundo cor, a partir destes mesmos dados. Considerando apenas gênero/etnia, os homens pretos apresentaram prevalência 23% maior de saúde regular ou ruim, comparados aos homens brancos. Esta diferença aumentou para 45%, após ajuste para idade, e diminuiu para 16% após ajuste para escolaridade e 11% após ajuste para renda. Para as mulheres brancas, comparadas aos homens brancos, a prevalência de saúde regular ou ruim foi 49% maior, após ajuste para todas as variáveis, enfatizando a importância do gênero na autopercepção de saúde.

Ishitani et al (ISHITANI et al., 2006), utilizando dados de municípios com melhor qualidade de informação, observaram associação negativa da escolaridade e mortalidade por doenças cardiovasculares. A cada aumento de um ponto percentual na proporção de indivíduos com alta escolaridade, diminui em 3,25 por 100.000 habitantes a taxa de mortalidade. No caso das doenças hipertensivas e cerebrovasculares, manteve-se associação negativa com escolaridade e positiva com taxa de pobreza. Por outro lado, em relação às doenças isquêmicas, a associação com escolaridade também foi negativa, mas com a taxa de pobreza também foi negativa. Portanto, as desigualdades se caracterizam por maior acometimento das populações com menor renda, com exceção das doenças isquêmicas. A escolaridade foi o maior determinante, com forte efeito protetor.

Em idosos de Bambuí (MG), Barreto et al (BARRETO et al., 2003) apontaram prevalência de obesidade de 12,5%, positivamente associada com sexo feminino e inversamente associada à prática de atividade física. O baixo peso afetou 15% dos indivíduos estudados, e foi mais elevado nos homens de renda mais baixa, sendo a escolaridade protetora para o baixo peso, mas associada positivamente à obesidade. Campos et al (CAMPOS et al. 2006), também estudando idosos, observaram que o aumento da renda domiciliar aumentou a prevalência de sobrepeso e obesidade. A alta escolaridade foi protetora para baixo peso, mas não foi encontrada associação entre escolaridade e obesidade. Monteiro et al (MONTEIRO et al. 2003) discutem a importância da escolaridade para o risco de obesidade, a partir de três grandes inquéritos populacionais nas regiões Sudeste e Nordeste do Brasil (1975, 1989 e 1997). Os autores concluem que houve aumento contínuo da obesidade em todos os estratos de escolaridade da população masculina, enquanto nas mulheres este aumento ocorreu de 1975 a 1989, tendendo a se concentrar nas mulheres com baixa escolaridade (menor ou igual a 4 anos) e a se estabilizar ou diminuir nas demais faixas, no período de 1989 a 1997. No estrato de máxima escolaridade, o declínio foi de 25%.

Os problemas de saúde dos trabalhadores estão intimamente relacionados com o grau de desenvolvimento alcançado por um país ou uma região. Os avanços tecnológicos e as mudanças industriais redefiniram o cenário do trabalho no Brasil, com a passagem de uma economia primariamente agrária e de mineração para uma economia industrial, com ênfase nas atividades de comércio e serviço. As características desse processo de transição tiveram por consequência importantes problemas sociais e econômicos que se expressam, por exemplo, por um crescimento constante do setor informal, salários baixos, maior

insegurança no emprego e grandes diferenças sociais e regionais no que se refere a desemprego e trabalho infantil. Estudos mostram que o desemprego, o trabalho informal e a exclusão do mercado de trabalho estão associados a uma pior condição de saúde entre adultos brasileiros, independentemente de características sociodemográficas como escolaridade, renda e região de residência (GIATTI; BARRETO, 2006).

As desigualdades sociais no acesso e na utilização de serviços de saúde estão, em grande medida, relacionadas com a estrutura e funcionamento dos sistemas de saúde, o que faz com que tais desigualdades sejam bastante permeáveis às políticas setoriais. Os determinantes da utilização de serviços de saúde estão relacionados às necessidades de saúde (morbidade, gravidade e urgência da doença), aos usuários (idade, sexo, renda, educação, região de moradia), aos prestadores de serviços (especialidade, experiência profissional, tipo de prática, formas de pagamento), à organização da oferta (disponibilidade de médicos, hospitais, ambulatório, acesso geográfico, modo de remuneração) e à política do sistema de saúde (tipo de sistema de saúde, proposta assistencial, distribuição de recursos, legislação, entre outros) (TRAVASSOS; MARTINS, 2004).

Entretanto, os papéis das variáveis individuais e de necessidade têm se destacado nos estudos recentes. Análise dos dados da PNAD de 2003 revela que as pessoas da classe de maior renda com restrição de atividades rotineiras por motivo de saúde nos 15 dias que antecederam a entrevista têm 59,5% mais chances de usar serviços de saúde do que aquelas da classe de menor renda. O mesmo efeito é observado em relação à escolaridade: entre os indivíduos com 9 ou mais anos de escolaridade a chance de uso é 20,9% maior do que a das pessoas de menor escolaridade. Apesar da persistência de um padrão de marcadas desigualdades sociais no uso de serviços de saúde tanto para adultos quanto para as crianças, observa-se uma tendência de redução ao se comparar com as informações obtidas na PNAD de 1998 (TRAVASSOS et al., 2006).

As redes sociais e comunitárias são constituintes do chamado capital social, entendido como o conjunto das relações de solidariedade e confiança entre pessoas e grupos. Além do contato com amigos e parentes, diferentes formas de participação social como pertencer a grupos religiosos, associações sindicais, associações de moradores e clubes de recreação também representam formas pelas quais grupos de pessoas mantêm-se em contato e estabelecem vínculos sociais.

O desgaste do capital social é um importante mecanismo através do qual as iniquidades socioeconômicas impactam negativamente a situação de saúde. Países com frágeis laços de coesão social resultantes dessas iniquidades são os que menos investem em capital humano e em redes de apoio social e são também onde há menor participação na definição de políticas públicas. Diversos estudos mostram que não são as sociedades mais ricas as que possuem melhores níveis de saúde, mas as que são mais igualitárias e com alta coesão social. Nestas sociedades, as pessoas são mais envolvidas com a vida pública, vivem mais, são menos violentas e avaliam melhor sua própria saúde (PATUSSI et al., 2006). Um importante indicador da riqueza do capital social são as relações de confiança entre as pessoas. Segundo dados da Pesquisa Social Brasileira (PSB), que realizou 2.363 entrevistas entre julho e outubro de 2002 (ALMEIDA, 2007), as relações de confiança no Brasil são extremamente débeis, praticamente limitando-se à confiança em familiares. Como mostra a tabela 23, enquanto 84% das pessoas confiam na família, apenas 15% confiam na maioria das pessoas.

Para se ter uma ideia da importância desses achados, Kawachi et al (KAWACHI et al. 1999) estudaram a associação entre as relações de confiança e indicadores de saúde, comparando os diversos estados dos Estados Unidos. Verificaram uma forte associação ( $r = .73$ ) entre desigualdade de renda e falta de confiança social, observando que os estados com maior desigualdade de renda eram também aqueles nos quais houve maior proporção de entrevistados que concordaram com a afirmação: “a maioria das pessoas procurarão tirar vantagem de você se tiverem oportunidade”. Observaram também que os estados com altos níveis de falta de confiança entre as pessoas, expressa pela concordância com a frase mencionada, eram os que apresentavam as maiores taxas de mortalidade geral ajustada por idade ( $r = 0,77$ ). Utilizando um modelo ecológico de regressão, esses autores observaram que as variações no nível de confiança social explicavam 58% da variação da mortalidade geral entre os estados.

A associação entre autocuidado com a saúde, representado pela prática de autoexame das mamas, considerado como um “comportamento marcador” do autocuidado entre mulheres e apoio social, foi investigada por Andrade et al (ANDRADE et al., 2005). Apoio social incluiu cinco diferentes dimensões: material, emocional, afetivo, de informação e de interação positiva. Com este objetivo, 2.240 mulheres do Estudo Pró-Saúde (coorte de funcionários da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ) foram investigadas, no ano de 1999. Observou-se que 44% informaram realizar o autoexame das

mamas “todo mês” ou “quase todo mês”; 32%, “às vezes”; e 24% informaram praticá-lo “raramente” ou “nunca”. A chance de relatar prática mais frequente de autoexame das mamas foi cerca de duas vezes mais elevada entre as mulheres com maior apoio social, quando comparadas com as que contavam com menor apoio social. Os resultados foram ajustados para idade, cor da pele/etnia, escolaridade, religião, local de trabalho e transtorno mental comum. Características específicas da população deste estudo, como elevada escolaridade e grande parcela constituída por funcionárias da área de saúde, podem explicar o fato de quase a metade das mulheres relatarem fazer autoexame das mamas. Os autores sugerem a importância do apoio social no estímulo a práticas de autocuidado de saúde da mulher.

Cabe discutir também um outro aspecto presente nos trabalhos de Rose (ROSE, 1992). Me refiro à possibilidade de ocorrência de grande número de casos no subgrupo populacional cujos indivíduos não apresentam alto risco individual de adoecimento. Citamos um artigo (THOMPSON et al., 2006) onde o risco individual calculado de câncer de próstata para aqueles com nível sérico de PSA > 4 foi mais do que o dobro do restante (RR: 2,54). No entanto, a grande maioria dos doentes (912, ou 75% do total de doentes) teve origem no grupo de baixo risco. Da mesma forma, identificamos um estudo que mostrou que 56% dos casos de doença coronariana em indivíduos jovens – 35 a 39 anos – ocorreu em indivíduos com o nível sérico do colesterol na linha de base entre 160 e 239 mg/dl e apenas 14% naqueles com níveis superiores a 280 mg/dl (KULLER, 2001). Um outro trabalho (MARIN et al., 2006) encontrou taxas de incidência cumulativa de doença cardíaca isquêmica maiores nos indivíduos fumantes em relação aos não fumantes (4,6% x 2,7%), com colesterol sérico  $\geq 240$  mg/dl em relação àqueles com níveis < 240 (4,4% x 2,9%), pressão arterial  $\geq 140 \times 90$  mmHg em reação àqueles com níveis menores que este (4,2% x 2,9%) ou glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl em relação aos que tinham a dosagem < 126 (5,9% x 3,0%). Mas a ocorrência foi maior no grupo de baixo risco individual: 90 não fumantes x 44 fumantes, 81 indivíduos com colesterol total baixo x 67 casos dentre os hipercolesterolêmicos, 81 casos na população normotensa x 69 na hipertensa e 118 casos entre os normoglicêmicos x apenas 29 entre aqueles com hiperglicemia de jejum. Finalmente, estudo realizado nos Estados Unidos (ROBINSON et al., 2009) evidenciou incidência maior de eventos cardiovasculares ateroscleróticos no grupo portador de doença subclínica (RR:1,77; p:0,05 - nos homens), mas a grande maioria dos eventos ocorreu no grupo sem doença subclínica prévia – 878 x 75.

Rose observou que esse fenômeno ocorre em situações onde um baixo risco se distribui entre grande parte da população, ou seja, uma proporção menor de uma grande subpopulação de baixo risco pode dar origem a um número maior de doentes do que aquele originado de uma proporção maior da pequena subpopulação de alto risco. A investigação dessa possibilidade pode ser feita ao sobrepormos em um gráfico as curvas de distribuição da frequência relativa do fator de risco e da doença – dados os valores da exposição. Quanto maior a área comum sob as curvas, menor o poder discriminatório. Esta situação exige medidas preventivas direcionadas à população como um todo, e vai ao encontro das ações de promoção da saúde. É importante chamarmos a atenção para o fato de que, sempre que isto ocorrer, o rastreamento será uma intervenção com pouco impacto na redução da carga populacional de doença.

Esta tese diz respeito, primordialmente, à prevenção das DCNT, mas também pode ser inserida nas discussões sobre o desuso/sobreuso dos serviços de saúde. Já dissemos que o diagnóstico precoce de uma doença em indivíduos assintomáticos deve ser entendido de forma completamente distinta daquele que é feito em situação de doença clínica em fase inicial. Rastreamento de doença e investigação diagnóstica devem ser bem entendidos como práticas distintas. Quando não existirem ensaios clínicos de boa qualidade demonstrando que um programa de rastreamento é capaz de diminuir a mortalidade específica, ele não deve ser executado. De outra forma estaríamos destinando recursos os mais variados – força de trabalho especializado, tecnologia diagnóstica, tratamentos medicamentosos e cirúrgicos, capacidade de mobilização social e dinheiro – com pessoas saudáveis, sem poder garantir a elas benefícios quaisquer. E as colocando sob risco, inclusive de morte. Estes recursos devem ser direcionados para os doentes, seja em campanhas de educação à saúde que ensine a população sobre a apresentação inicial das principais doenças e ensine o cidadão a utilizar de forma correta o sistema de saúde, seja na disponibilização de serviços de saúde adequados às necessidades da população, em esforços de diagnóstico e na disponibilização de tratamentos, por exemplo.

O termo *overuse* – ou sobreuso - foi cunhado em 1998, em uma mesa redonda realizada pelo *Institute of Medicine* (IOM), sobre qualidade na atenção à saúde. Foi definido como serviços de atenção à saúde que são realizados em circunstâncias onde o risco potencial excede o benefício possível (LIPITZ-SNYDERMAN; BACH, 2013). Em 2008 a identificação e eliminação do sobreuso de serviços de saúde foi proposto como uma prioridade nacional nos Estados Unidos, e tido como prática “não científica, redundante e



excessiva” (NATIONAL PRIORITIES PARTNERSHIP, 2008). No Reino Unido, O *National Health Service* não incluiu o imunobiológico befacizumab na lista de medicamentos oferecidos para o tratamento do câncer colorretal metastático, argumentando que a magnitude dos benefícios não superava seus custos. Apesar das evidências sugerirem um acréscimo médio de 1,4 mês na sobrevida, quando comparado ao tratamento com a quimioterapia padrão, o custo por QALY ganho foi estimado em 70 mil libras, ultrapassando o limite estabelecido pela instituição, que era de 30 mil (LIPITZ-SNYDERMAN; BACH, 2013).

O *American College of Physicians* propôs identificar situações clínicas comuns em que testes de rastreamento e de diagnóstico são solicitados e debater acerca de seus custos e valores, com o propósito de promover um uso racional dos serviços de saúde (QASEEM et al., 2012). Para tanto, alguns princípios foram estabelecidos. Primeiramente, um teste diagnóstico não deve ser solicitado se o seu resultado não vai trazer modificações à conduta clínica. Em seguida observaram que, em situações onde a probabilidade pre-teste de doença é pequena, a possibilidade de um teste ter resultado falso positivo é maior do que a de um verdadeiro positivo. Por fim, que os custos de um teste não devem ser tomados pontualmente, dado que um resultado positivo pode exigir outros exames e intervenções, sendo preciso computar o custo total da investigação.

O grupo de trabalho reuniu listou 37 situações clínicas onde o uso de serviços de saúde não agrega valor à assistência (QASEEM et al., 2012). Dentre eles uma repetição periódica qualquer de ultrassonografias abdominais como rastreamento de aneurisma de aorta abdominal após um resultado negativo; a realização de angiografias coronárias em pacientes com angina estável bem controlada com tratamento medicamentoso; a realização de eletrocardiogramas como teste de rastreamento de doença coronária aterosclerótica em indivíduos de risco baixo ou intermediário; dosagem sérica dos lipídeos em pacientes que não estão sendo tratados de dislipidemia e que não apresentem justificativa clínica para tal, ou seja, simplesmente como uma busca de anormalidades bioquímicas; uso da Ressonância Magnética como exame de rastreamento do câncer de mama fora do grupo de alto risco individual; realização de densitometria óssea em mulheres com menos de 65 anos, na ausência de fatores de risco; e rastreamento do câncer de próstata em homens com mais de 75 anos.

Uma revisão sistemática foi conduzida na Califórnia com o objetivo de comparar as taxas de sobreuso de testes diagnósticos, procedimentos, cirurgias e uso de medicações em

diferentes sistemas de saúde. Analisou artigos publicados entre 1978 e 2012, e teve seus resultados publicados em 2013 (KEYHANI et al., 2013). Os autores observaram que este tipo de desuso foi responsável pelo desperdício de mais de 226 bilhões de dólares nos Estados Unidos em 2011. Os resultados mostraram que as taxas de sobreuso de cintilografia miocárdica foram de cerca de 16%, as de angiografia coronariana variaram entre 4 e 13%, e as de endarterectomia carotídea em torno de 8%. No acompanhamento eletivo de úlceras gástricas a taxa de realização inapropriada de endoscopias digestivas altas chegou a 37%.

No que diz respeito aos excessos decorrentes de um programa de rastreamento de câncer de mama, e assumindo que as estimativas mais confiáveis de sobrediagnóstico são obtidas da observação da incidência cumulativa do câncer em ensaios que não oferecem rastreamento ao grupo controle ao final do estudo, e que acompanham os dois grupos por um tempo mínimo de 5 a 10 anos, o Painel independente do Reino Unido (MARMOT et al., 2012) observou, sob uma perspectiva populacional, 11% de excesso de incidência na população rastreada e, sob perspectiva individual, 19% de probabilidade de receber sobrediagnóstico de câncer, uma vez tendo sido convidada a ingressar no Programa. Quando estes dados são combinados o Painel estima que para cada 10000 mulheres convidadas, a partir dos 50 anos, durante 20 anos, realizando mamografias a cada 3 anos, 681 casos de câncer serão diagnosticados, dos quais 129 representarão um sobrediagnóstico e 49 mortes por câncer de mama serão prevenidas. Para cada morte por câncer de mama evitada cerca de 3 casos de sobrediagnóstico serão diagnosticados e tratados.

Um pré-requisito para a ocorrência de sobrediagnóstico é a existência de um número significativo de portadores de doença subclínica na população. O tamanho deste chamado “reservatório de doenças” pode ser avaliado a partir da inspeção metódica do tecido sob suspeita em autópsias realizadas em indivíduos que morreram em decorrência de causa diferente daquela sob investigação. Pelo menos sete séries de autópsia foram realizadas com propósito de dimensionar o reservatório de doenças referente ao câncer de mama, e conforme a faixa etária, a doença foi identificada entre 7 e 39% dos exames (WELCH; BLACK, 2010).

Pelos dados do *Breast Cancer Surveillance Consortium*, a probabilidade cumulativa de resultados falso-positivos, após dez episódios de rastreamento mamográfico, gira em torno de 58% a 77%<sup>199</sup>. Segundo a revisão Cochrane, esse número varia entre 20% e 60%,

sendo que pode aumentar se a qualidade das mamografias de rastreamento não for adequada (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013). A proporção de resultados falso-positivos depende ainda da prevalência do câncer de mama na população rastreada.

Segundo a revisão sistemática da Cochrane (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013), baseada nas informações dos ensaios clínicos que não introduziram rastreamento mamográfico no grupo controle na vigência do estudo, esse rastreamento gera um excesso de 30% de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de mama. Os autores estimaram que, em termos absolutos, há um excesso de dez casos de mulheres diagnosticadas com câncer de mama e tratadas, a cada 2 mil mulheres convidadas para o rastreamento ao longo de dez anos.

O aumento de cirurgias de mama no grupo rastreado (incluindo mastectomia e cirurgias conservadoras) foi cerca de 30% (RR 1,31; IC 95%: 1,22 - 1,42) quando comparado às mulheres não rastreadas, mesmo sem considerar, provavelmente, as reoperações, uma vez que o excesso de cirurgias foi semelhante ao número de excesso de diagnóstico (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013). Os resultados dos ensaios clínicos demonstram ainda que o sobretratamento não pode ser explicado por um excesso inicial de cânceres detectados no rastreamento, na medida em que o excesso de cirurgias persiste após vários anos de seguimento (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013). Mesmo após a exclusão das cirurgias conservadoras das análises, houve aumento das mastectomias na metanálise de ensaios clínicos. Nos ensaios com randomização adequada, o aumento de mastectomias foi de 20% (IC 95%: 1,08 - 1,32) e, nos ensaios com randomização subótima, o aumento foi de 21% (IC 95%: 1,06 - 1,38) (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013).

Assim como ocorreu com o excesso de cirurgias, os resultados dos ensaios clínicos indicaram um aumento estatisticamente significativo de mulheres tratadas com radioterapia nos grupos submetidos ao rastreamento mamográfico. Esse aumento foi de 24% (IC 95%: 1,04 - 1,49) após nove anos de seguimento no ensaio de Malmö e de 40% (IC 95%: 1,17 - 1,69) no ensaio de Kopparberg, antes do rastreamento ser oferecido ao grupo controle (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013).

Nos Estados Unidos, o número de casos de carcinoma ductal *in situ* em 1992 era 200% maior do que em 1983, antes da disseminação do rastreamento mamográfico (LEUNG et al., 2002). Nos ensaios clínicos canadenses, após 25 anos de seguimento, 50% dos casos de câncer invasivo detectados apenas na mamografia de rastreamento foram

considerados sobrediagnóstico, e essa proporção sobe para 72% quando os casos de carcinoma *in situ* são incluídos nas análises (MILLER al., 2014).

O excesso de cirurgias está certamente associado a danos desnecessários à saúde das mulheres. Em uma série de 1.160 mulheres submetidas à mastectomia em 14 hospitais universitários e quatro centros comunitários nos Estados Unidos, a mortalidade em até 30 dias de pós-operatório foi de 0,24% (EL-TAMER et al., 2007). A mastectomia também está associada a outras complicações raras de longo prazo, mas potencialmente fatais.

Da mesma forma, o excesso de radioterapia associado ao sobrediagnóstico também pode resultar em mortes adicionais que não ocorreriam sem o rastreamento. Em uma metanálise sobre os efeitos da radioterapia, foi detectado um excesso de 27% na mortalidade por doenças cardíacas e de 78% na mortalidade por câncer de pulmão (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013).

Assim como o sobrediagnóstico e o sobretratamento, os resultados falso-positivos também são muito frequentes no rastreamento mamográfico e superam em muito a provável magnitude do efeito dessa intervenção na mortalidade por câncer de mama. Os autores da revisão Cochrane estimaram que, a cada 2 mil mulheres convidadas para o rastreamento mamográfico durante 10 anos, uma teria a vida prolongada, 10 mulheres saudáveis sofreriam com o sobrediagnóstico e sobretratamento e 200 sofreriam danos psicológicos importantes em função de resultados falso-positivos (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013). Estima-se também que metade do total de mulheres sobrediagnosticadas sofrerá com dor crônica por toda a vida em função do sobretratamento (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013).

Mesmo que o uso da RNM no rastreio de mulheres com risco muito alto aumente a detecção de casos de câncer de mama, não existe qualquer evidência de que essa maior sensibilidade se traduziria na redução da mortalidade ou em qualquer tipo de benefício real, em quaisquer faixas etárias, caso esse exame fosse incorporado à prática clínica (NELSON et al., 2009).

A incidência do câncer de mama aumenta de forma muito importante com a idade (STEIN et al., 2009), variando desde menos de 10 casos por 100.000 mulheres para a faixa etária de 20 a 30 anos até mais de 200 casos por 100.000 mulheres naquelas com mais de 60 anos. O aumento da idade é o fator de risco principal para câncer de mama na maioria das mulheres. Aproximadamente 85% dos casos do câncer de mama ocorrem em mulheres com mais de 50 anos, 10% em mulheres entre 40 e 49 anos e 5% em mulheres mais jovens.

A sensibilidade da mamografia varia de 68 a 88%, e a especificidade entre 82 e 93%. A informação disponível atualmente demonstra que, em mulheres entre 40 e 49 anos de idade, a

efetividade da mamografia em diminuir a mortalidade é menor do que em mulheres com mais de 50 anos, e os falso-positivos detectados são mais frequentes.

Ainda é controverso se realmente não há redução da mortalidade nas mulheres com idades entre 70 e 74 anos ou se a ausência de significância estatística seria resultado do fato de esse grupo ter sido menos estudado nos ensaios clínicos existentes. A revisão sistemática da USPSTF reconhece a inexistência de evidências diretas sobre a eficácia do rastreamento mamográfico nessa faixa etária. No que diz respeito aos danos, o problema mais crítico do rastreamento de mulheres com mais de 70 anos são o sobrediagnóstico e o sobretratamento, em virtude da existência de causas competitivas de mortalidade (PAESMANS et al., 2010). Esse problema tende a ser ainda mais grave no Brasil, em função da menor expectativa de vida em comparação aos países onde os ensaios clínicos de rastreamento foram realizados.

Desde a publicação do consenso sobre controle do câncer de mama pelo INCA, em 2004 (BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Controle do Câncer de Mama – Documento de Consenso. Rio de Janeiro. 2004. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/publicacoes/consensointegra.pdf>; acessado em 29 de novembro de 2015), surgiram novas possibilidades terapêuticas para a doença. Quando comparado ao documento canadense (EISEN et al., 2014), observamos que o câncer em fase inicial ganhou novo arsenal. Ao invés de quimioterapia apenas com os antracíclicos, os taxanos foram adicionados ao esquema. O uso do tamoxifen - antes restrito a 5 anos – passou a ser indicado por até mais de 10 anos. Surgiu a possibilidade de bloqueio hormonal em mulheres na pós-menopausa utilizando os inibidores da enzima aromatase. E surgiu, ainda, a possibilidade de tratar os tumores HER2+ com o trastuzumab. O arsenal a que se refere a Sociedade Americana do Câncer é ainda mais amplo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). Para bloquear a produção do estrogênio existem também os análogos do hormônio indutor da secreção do hormônio luteinizante (LHRH), como a goserelina e o leuprolide, que bloqueiam o desenvolvimento de folículos ovarianos. O espectro dos inibidores da aromatase, inicialmente restrito ao anastrozole, ganhou a companhia do letrozole e do exemestane. A família do trastuzumab incorporou o pertuzumab, a ado-trastuzumab, a emtansine e a lapatinib. Finalmente, outras substâncias, como a palbociclib

e o everolimus - bloqueiam proteínas intra-celulares que participam de cascatas de sinalização do crescimento tumoral e podem ser usadas no tratamento dos casos HER2/neu - e o befacizumab - droga com propriedades anti-angiogênicas, que reduz a vascularização do tumor, reduzindo assim seu aporte de sangue, oxigênio e nutrientes e dificultando o seu crescimento.

Nos últimos 40 anos a sobrevivência do câncer de mama vem aumentando nos países desenvolvidos, e atualmente é de 85% em cinco anos nos países desenvolvidos, e de 50 a 60% nos países em desenvolvimento (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014). À época da realização do Painel Independente que realizou revisão sistemática sobre os benefícios e ameaças do rastreamento do câncer de mama no Reino Unido, uma questão específica foi elaborada: como a maioria dos ensaios clínicos randomizados selecionados para a revisão aconteceram na década de 1980, ou mesmo antes, e como desde então houve grande evolução na compreensão da identidade genético-molecular deste tipo de câncer e, conseqüentemente, desenvolvidas novas terapias, quanto da eficiência do rastreamento está sendo “roubada” pelo ganho de eficiência dos novos tratamentos? À luz dessas evidências, é oportuno pensar que já é hora de ser realizado novo ensaio clínico sobre os benefícios dessa estratégia.

Talvez nenhum outro caso desperta mais controvérsias do que o do câncer de próstata. No *U.S. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO) os pesquisadores não haviam evidenciado redução da mortalidade no grupo rastreado, o que foi justificado devido à contaminação do grupo controle por indivíduos rastreados e também pela baixa taxa de adesão à biópsia da glândula (ANDRIOLE et al., 2009). Analisando dados do *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), que acompanhou indivíduos durante 11 anos, Heijnsdijk E.A.M. et al (HEIJNSDIJK et al., 2013) acrescentaram elementos na avaliação do impacto do rastreamento do câncer de Próstata à partir da dosagem sérica do PSA. O rastreamento com exame anual de 1000 homens com idade entre 55 e 69 anos evitaria 09 mortes por câncer de Próstata, 14 tratamentos paliativos e acrescentaria 73 anos de vida ao grupo, que quando ajustados pela Qualidade de Vida acrescentaria 56 QALY. Para prevenir 01 morte por câncer de Próstata 98 homens deveriam ser rastreados e 05 cânceres diagnosticados. O rastreamento de todos os homens com idade entre 55 e 74 anos em maior número dos anos de vida ganhos, 82, mas nos mesmos 56 QALY.

A polémica sobre a eficiência dos programas de rastreamento está em pauta também na imprensa leiga. Em 16 de novembro de 2015 o cirurgião urologista Miguel Srougi, Professor da Universidade de São Paulo (USP), publicou artigo no jornal “Folha de São Paulo” intitulado “Com prevenção, maioria sobrevive ao câncer de próstata”. No artigo o autor observa não ter compreendido bem o teor das recomendações feitas pela Força Tarefa Americana em 2012, que recomendava contra o rastreamento do câncer de próstata com base nas dosagens do PSA (USA, USPSTF, 2012). Uma semana depois o assunto voltou às mesmas páginas, agora sob o título “GUERRA da próstata”. Foi uma oportunidade para a Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC) e o Instituto Nacional do Câncer (INCA) se posicionarem a favor da instituição americana, enquanto a Sociedade Brasileira de Urologia manteve sua posição favorável ao rastreamento.

Não se deve esperar um vencedor deste debate. O objetivo de todos é comum, qual seja, a saúde dos indivíduos e da população. E é possível entender que a lógica dentro da qual funciona o raciocínio de um especialista na prática da assistência e outro com formação em Epidemiologia e Saúde Pública seja diferente. O que se espera do primeiro é que ele te salve, te cure da doença e evite que você morra. A partir dessa expectativa ele se habitua a pensar com máxima sensibilidade. Saber que não diagnosticou um câncer, que logo depois foi descoberto por outra pessoa é, para este tipo de profissional, uma derrota. E, uma vez feito o diagnóstico, ele está certo em propor o tratamento que a ciência estipula ser devido. O erro acontece na hora em que ele projeta a sua experiência no atendimento caso a caso, mesmo que extensa, como estratégia de prevenção populacional. Como Política Pública, o rastreamento só deve ser assimilado se ensaios clínicos randomizados demonstrarem que diminui a mortalidade em relação ao grupo não rastreado. Ora, rastreamento deve sempre ser um programa, desenhado para ser uma intervenção coletiva, e não um exame pontual. É a procura por doentes entre indivíduos assintomáticos pertencentes a um subgrupo populacional de alto risco. O que se deve exigir dos médicos assistentes, e de suas Sociedades, é que, uma vez optando pelo rastreamento caso a caso, se defina se o paciente pertence ao grupo de alto risco. Se pertencer, que esteja ciente que um contingente grande de casos, muitas vezes a maioria deles, se origina fora desse grupo. Caso não pertença, então, que a prevalência da doença é menor nesse grupo e, automaticamente, a probabilidade pré-teste da doença também. Nesses casos, um resultado positivo terá possibilidade maior de se referir a um caso falso-positivo. Para cada exame

proposto como rastreamento, dada a acurácia do teste escolhido e a prevalência da doença no grupo populacional ao qual o paciente pertence, deve sempre ser informado:

- a) a proporção de casos que tem origem fora do grupo de alto risco, e que não é identificada em programas de rastreamento;
- b) a probabilidade de o indivíduo estar doente, a despeito de um resultado positivo no teste (falso-negativo);
- c) em caso de resultado positivo, a probabilidade de o seu diagnóstico se referir a um caso falso-positivo;
- d) em caso de resultado positivo, a probabilidade de sobrediagnóstico;
- e) a probabilidade de sobretratamento, dentre todos os casos tratados;
- f) a probabilidade de cura, dado o diagnóstico;
- g) a probabilidade do tratamento não determinar cura, dado o diagnóstico;
- h) os efeitos colaterais e adversos decorrentes do tratamento e suas probabilidades.

Essa me parece ser a postura mais honesta, ética e tecnicamente.

Ultimamente, a eficiência do rastreamento do câncer de mama também passou a ser questionada (BERRY, 2013; BILLER-ANDORNO; JÜNI, 2014; ROSENBAUM, 2014). Os motivos apresentados, por diferentes autores e artigos, são principalmente a ocorrência de sobrediagnóstico e sobretratamento, o aumento da probabilidade de casos falso-positivos devido à repetição periódica das mamografias e, finalmente, o surgimento das novas modalidades terapêuticas e, conseqüentemente, a melhora do prognóstico desde que os ensaios clínicos que justificaram a prática foram realizados.

No Brasil (GADELHA; MARTINS, 2011), considerando-se a estimativa de necessidade - com base na população de 2009 - de 3.886.772 de mamografias bilaterais para rastreamento - e a produção de 3.037.415 exames em 2010, e comparando com o número de mamografias diagnósticas e de seguimento - 461.818 realizadas em 2010, no SUS - podemos observar o quanto de recursos são consumidos pelo programa nacional de rastreamento de câncer de mama no país e que, de outra forma, poderiam estar sendo direcionados para a ampliação da cobertura do diagnóstico e do tratamento da doença em fase clínica inicial.

No que se refere aos cálculos do risco de um evento cardiovascular aterosclerótico agudo, o papel desempenhado pela idade merece comentário. É sabido que, na medida em



que a idade aumenta, mantido o nível de exposição aos demais fatores, o risco absoluto irá aumentar. A idade, por si só, pode selecionar os grupos de maior risco individual. Em relação aos eventos coronarianos e cerebrovasculares, um ponto de corte de 55 anos poderia ser usado para identificar 96% dos futuros casos fatais (WALD; LAW, 2005). O efeito da idade na probabilidade pré-teste de doença coronariana pode ser notado ao se observar a tabela abaixo, que apresenta a variação ainda conforme a tipificação da sintomatologia e a diversidade de gênero.

Tabela 1: Probabilidade pré-teste de doença coronária de acordo com a idade, o sexo e as características da dor precordial

Idade (anos)	Dor não-anginosa		Angina atípica		Angina típica	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
30-49	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

Fonte: Carvalho ACC & Souza JMA. Cardiopatia isquêmica. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8:297-305.

Para que o risco absoluto se mantenha o mesmo na medida em que envelhecemos é preciso que os demais fatores que compõem a equação preditiva sejam diminuídos. Acontece que na medida em que a idade avança, o risco relativo de morte calculado entre pessoas que sejam expostas a riscos quaisquer e aquelas não expostas vai se aproximando de 1,0, ou seja, da não associação. Quem sobreviver às intempéries da vida irá morrer mais velho, esteja ou não exposto a riscos. Esse segundo argumento deve sempre ser posto junto daquele para que não se proponha a imposição de prevenção primária com o uso de medicamentos em indivíduos idosos, só porque suas taxas já não são as mesmas da juventude. Aliás, antes de se decidir medicar alguém com o propósito de prevenção, seria enriquecedor que sempre se analisasse o quanto cada fator contribui na composição total do risco individual.

A discussão sobre o papel do diagnóstico precoce na prevenção da doença cardiovascular aterosclerótica é complexa. A rede de artérias de um organismo está distribuída por todos os sistemas orgânicos. Sendo assim a isquemia, evento final da doença, pode se manifestar em um membro - como no caso do chamado “pé diabético

angiopático”, nos intestinos - como na angina e no infarto mesentérico, no encéfalo - causando um acidente vascular encefálico isquêmico, e no coração. Por sua vez, a isquemia miocárdica, decorrente da doença coronariana, pode se apresentar também de maneiras diversas. Como angina - nas formas silenciosa, estável ou instável – como um equivalente anginoso, como infarto agudo, ou ainda como bloqueio de condução atrioventricular, taquiarritmia ou morte súbita.

A doença cardíaca, expressão mais complexa e de maior morbimortalidade da aterosclerose, é denominada também de forma variada: doença aterosclerótica coronariana, isquemia miocárdica ou doença isquêmica do coração. Na tentativa de organizar as informações e o discurso, propusemos uma separação clara entre os eventos pertinentes à pré-doença e à fase de indução daqueles da fase latente e da doença subclínica. Disfunção endotelial, expressão das moléculas de adesão e influxo inicial de lípidos para o espaço médio-intimal aconteceriam na primeira fase. Uma vez estabelecida a placa de ateroma se iniciaria a fase seguinte. A partir daí, o desafio que se coloca é o de entender as relações que se estabelecem entre alterações anatômicas e funcionais, entre características da placa, extensão da doença e o equilíbrio/desequilíbrio entre trombofilia e trombólise.

Séries de autópsias realizadas nos Estados Unidos entre indivíduos jovens (idade média  $36 \pm 14$  anos) que morreram de causa não natural detectaram aterosclerose coronariana em mais de 80% da amostra (ARBAB-ZADEH et al., 2012). Entretanto, a incidência anual de eventos coronarianos agudos naquele país, em indivíduos com mais de 40 anos, é de 0,2 a 1,0% - um número pequeno quando se considera a alta prevalência da doença aterosclerótica coronariana. Essa observação sugere a existência de outros fatores envolvidos na ocorrência de um episódio agudo, que não a mera presença da aterosclerose.

Existem características morfológicas da placa que são associadas à ocorrência de evento agudo (ARBAB-ZADEH et al., 2012): ruptura e erosão da placa. Estima-se que uma terceira característica, a existência de nódulo calcificado, esteja presente em 2 a 7% dos casos. Autópsias de 241 casos de morte súbita de origem coronariana evidenciaram que em 31% deles a causa foi ruptura da placa. Quando foram considerados os casos onde havia trombose arterial aguda, a ruptura esteve presente na lesão responsável em até 75% das vezes. Essa associação foi mais frequente do que a observação de erosão, que esteve presente em até 44% dos casos com trombose arterial aguda e em 19% do total de pacientes estudados.

É importante notar que, de maneira contrária à percepção comum, ruptura de placa e formação de trombo mais comumente não levam à ocorrência de eventos agudos (ARBAB-ZADEH et al., 2012). Ambos se mostraram eventos comuns e que fazem parte da progressão da placa e do desenvolvimento da estenose luminal vascular. Novamente estudos de autópsias de pacientes não selecionados, mas sem história de doença cardíaca, evidenciaram sinais de ruptura de placa arterial coronariana em até 11% dos casos. Em pacientes que morreram de causas não cardíacas mas que apresentaram fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose, até 31% apresentavam ruptura de placa. Em outro estudo os investigadores encontraram sinais da ocorrência de ruptura e de trombose anteriormente em mais de 50% dos casos, a despeito da ausência de sintomas em vida. Só 11% das rupturas estavam estabelecidas sobre uma placa sem sinais de rupturas anteriores. E estudos que utilizaram coronariografia e ultrassonografia intravascular (IVUS) encontraram evidências de ruptura e trombose anterior em outros sítios, que não os responsáveis por isquemia, em pacientes com sintomas estáveis e instáveis.

As observações descritas acima sugerem que a identificação de placas vulneráveis à ruptura pode não se associar fortemente à ocorrência de eventos coronarianos agudos. O *Providing Regional Observations to Study Predictions of Events in the Coronary Tree* (PROSPECT) (STONE et al., 2011), acompanhou 697 indivíduos com suspeita de doença coronariana, por 3 anos, após a avaliação histológica virtual feita através da IVUS, em busca de eventos cardíacos adversos. Foram identificados 595 fibroateromas com a cápsula fina – um dos sinais de vulnerabilidade – em 313 pessoas, mas apenas 26 placas foram sítios de eventos subsequentes que determinaram hospitalização por angina instável. Entre os 673 indivíduos que apresentavam uma síndrome coronariana aguda na linha de base, mais de 3000 lesões não associadas à isquemia e aos sintomas foram encontradas, mas somente 6 foram relacionadas subsequentemente à ocorrência de infarto do miocárdico ou morte cardíaca.

Evidências (KUBO et al., 2010) sugerem, ainda, que a morfologia das placas não se constitui em característica definitiva, e que se alteram ao longo do tempo. Um estudo que também utilizou IVUS observou que a maioria das placas cujas cápsulas inicialmente eram finas, após 1 ano se tornaram espessas. Inversamente, tanto placas com cápsula espessa quanto o espessamento da camada íntima coronariana na linha de base se tornaram placas com cápsula fina no mesmo período de tempo. Se esse comportamento se confirmar em novos estudos, isso pode sugerir que a doença aterosclerótica coronariana existe como

um processo ativo em constante modificação e, conseqüentemente, reduzir a significância da identificação das características, pontuais no tempo, de uma placa ateromatosa.

No que se refere ao volume da placa e a sua localização (ARBAB-ZADEH et al., 2012), estudos com IVUS e tomografia computadorizada sugerem que placas de maior volume oferecem maior risco de desencadear um evento coronariano agudo, possivelmente devido a uma maior exposição de material trombogênico à corrente sanguínea. O risco também é maior quando a placa se localiza em artérias proximais, em relação à localização distal, e quando está próxima de uma bifurcação arterial, onde o fluxo sanguíneo é naturalmente turbulento. No entanto, a correlação entre intensidade da estenose causada pela placa e a ocorrência de eventos agudos é polêmica, visto que placas não estenosantes (< 50% de obstrução luminal) muitas vezes são responsabilizadas pela maioria desses eventos (HACKETT et al., 1988). É preciso investigar o quanto as ideias de Geoffrey Rose podem ajudar na compreensão dessa questão. É possível que exista uma associação mais forte entre placas ateromatosas estenosantes e a ocorrência de eventos coronarianos agudos, mas como as placas não estenosantes se mostraram mais frequentes, uma proporção menor de casos originados nesse grupo pode resultar em um número absoluto maior de casos.

É bem aceito que (ARBAB-ZADEH et al., 2012), quanto maior a carga total de placas e também a sua atividade e dinamismo e a velocidade de progressão da aterosclerose, maior é a agressividade da doença, maior a probabilidade de ocorrência de rupturas/erosões e, conseqüentemente, maiores serão os estímulos para que aconteça a trombose arterial oclusiva. De grande importância é a função hemostática, a agregação plaquetária e a fibrinólise no momento da ruptura/erosão da placa. A probabilidade de um evento é influenciada pela frequência e intensidade do estímulo trombogênico dentro da artéria coronária. A grande variabilidade de situações e de contextos necessários para que ambos os mecanismos ocorram simultaneamente são responsáveis pela dificuldade na predição da ocorrência dos eventos coronarianos agudos.

A *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)*, em revisão publicada em outubro de 2009, conclui que as evidências disponíveis ainda são insuficientes para se preconizar o uso de marcadores de doença subclínica em homens ou mulheres assintomáticos e sem história de coronariopatia, com o propósito de rastreamento (USA, USPSTF, 2009).

Uma consulta às recomendações já publicadas sobre rastreamento de doença cardiovascular pela *USPSTF* (USA, USPSTF, 2009), identificou o seguinte: estenose das artérias carotídeas (2014): recomendação contrária ao rastreamento na população geral; doença cardíaca coronariana, usando fatores de risco não tradicionais (2009): existência insuficiente de evidências que permitam contrapor danos e benefícios da prática; doença cardíaca coronariana, usando eletrocardiograma (2012): recomendação contrária à realização do ECG de repouso em população de baixo risco e existência insuficiente de evidências que permitam contrapor danos e benefícios da realização do ECG de repouso ou de exercício em população de risco intermediário ou alto; dislipidemia em adultos (2008): recomenda fortemente para homens com idade superior aos 35 anos e mulheres com idade superior a 45 anos e apenas recomenda para homens com idade entre 20 e 35 anos e mulheres com idade 20 e 45 anos, quando pertencentes à subpopulação de alto risco; doença arterial periférica (2013): conclui pela existência insuficiente de evidências que permitam contrapor danos e benefícios da realização cálculo do índice tornozelo-braquial; e, por fim, aneurisma de aorta abdominal, usando ultrassonografia abdominal (junho de 2014): apenas recomenda, em homens com idade entre 65 e 75 anos e que sejam ou já tenham sido fumantes, observando que o teste pode ser oferecido para aqueles que nunca fumaram, que as evidências são insuficientes para comparar benefícios e danos nas mulheres entre 65 e 75 anos que nunca fumaram e faz recomendação contrário ao rastreamento nas mais jovens.

Verificação no Registro dos Ensaios Clínicos Cochrane (CENTRAL) (REGISTRO DOS ENSAIOS CLÍNICOS COCHRANE após a identificação do tópico de saúde “coração e circulação” e a pesquisa das revisões conduzidas a respeito da prevenção de doença cardíaca, de isquemia miocárdica ou doença coronariana, de doença arterial periférica e de aneurisma de aorta abdominal identificou apenas duas revisões sobre rastreamento. A primeira, sobre doença arterial periférica (abril de 2014) não encontrou ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliassem a questão. A segunda, sobre o rastreamento de aneurisma de aorta abdominal (março de 2011), localizou quatro ensaios controlados que compararam a realização de ultrassom abdominal com o não rastreamento. Concluíram pela capacidade do programa em reduzir mortalidade por causa específica, mas com pouco impacto na redução da mortalidade geral após 3 a 5 anos da realização do teste. Como era de se esperar, homens submetidos às testagens sofreram mais intervenções

cirúrgicas específicas, mas mesmo assim o programa demonstrou ter relação custo-efetividade favorável.

Testes de diagnóstico que identificam as placas de ateroma, identificam apenas a existência de uma condição necessária, mas não suficiente para o acontecimento de um evento coronariano agudo. Outros que criam uma situação de maior consumo de oxigênio, como a cintilografia, o eletrocardiograma e o ecocardiograma sob estresse, induzido por exercício ou por medicamentos, são capazes de identificar isquemia decorrente da estenose causada pela placa, mas fora do momento em que a trombose acontece.

A equação preditiva de risco utilizada na diretriz da ACC/AHA carece de validação externa e pode estar superestimando o risco em mais de 150% (RAYMOND et al., 2014). Nunca foram realizados ensaios clínicos sobre o rastreamento de doença aterosclerótica coronariana a partir dos modelos de predição apresentados nas diretrizes brasileira, norte-americana e inglesa (SHAH, 2010). E ainda inexiste uma equação desenvolvida a partir das características orgânicas, étnicas e sociais brasileiras. A integração das informações sobre a existência dos fatores de risco clássicos com as características das placas e da doença arterial como um todo, com os fatores que favorecem/desfavorecem a trombofilia e a trombólise, em um modelo único, parece ser necessária para que a capacidade de predição desejada seja alcançada.

Desde que o documento escrito por Wilson & Jungner (1968) foi publicado, estabelecendo conceitos e definindo critérios sobre a prática do rastreamento de doenças, o mundo mudou. A população cresceu, envelheceu, se urbanizou, e a morbimortalidade decorrente das Doenças Crônicas Não Transmissíveis aumentou e ganhou relevância. O desenvolvimento tecnológico parece acelerar a cada década, resultando em incorporação progressiva de novos testes diagnósticos e novos recursos terapêuticos pela medicina. Na presente tese escolhemos analisar aspectos pertinentes ao diagnóstico precoce de dois dos principais representantes das DCNT: o câncer – especificamente o câncer de mama, e a doença cardiovascular aterosclerótica, com ênfase na doença coronariana.

Discorreremos acerca de aspectos genéticos e moleculares, da exposição a fatores de risco e de suas relações com as doenças, dos modelos preditivos multifatoriais, da possibilidade/impossibilidade de um programa de rastreamento reduzir a carga populacional de doenças, assim como da compressão da curva de morbidade e do envelhecimento saudável. Agregamos a ideia de pré-doença ao modelo de história natural de Laevell & Clark. Falamos a respeito da diminuição dos valores considerados normais na

definição das dislipidemias, da hipertensão arterial e do diabetes mellitus e no consequente aumento dos casos falso-positivos e redução dos valores preditivos positivos. Apresentamos a dimensão do problema do sobrediagnóstico e do sobretratamento e a importância de atentarmos para a questão do sobreuso na discussão da qualidade e da eficiência dos sistemas de saúde. Discutimos o possível impacto da incorporação de exames com acurácias diferentes nos programas de rastreamento, o roubo de sua eficiência determinado por novos e melhores tratamentos de doença clínica, e discorremos a respeito do efeito da idade na composição do risco absoluto de doença.

Por fim, tentamos reunir em um texto único conhecimentos atuais e detalhados sobre aspectos clínicos e biomédicos do processo de adoecimento, inserindo essas informações na discussão do diagnóstico precoce do indivíduo assintomático e as contextualizando na discussão dos riscos individuais e populacionais. Esperamos, assim, contribuir para uma maior aproximação entre epidemiologia e clínica, e para um diálogo mais claro e consistente entre saúde assistencial e Saúde Pública, que resultem em aprimoramento tanto das Políticas Públicas de saúde quanto dos protocolos de conduta médica.

## REFERÊNCIAS

- ABIM FOUNDATION. *Choosing Wisely*. Disponível em: <[www.choosingwisely.org](http://www.choosingwisely.org)> Acesso em 10 nov. 2015.
- ADAMS, S. T.; LEVESON, S. H. Clinical prediction rules. *BMJ*, v. 344, p. d8312, 2012.
- ADORNO, T. W. *O ensaio como forma*. In: *Notas de literatura 1*. São Paulo: Editora 34, 1994. p. 15-45.
- AGATSTON et al. *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 15, p. 827-832, 1990.
- ALMEIDA, A. C. *A cabeça do brasileiro*. Rio de Janeiro: Editora Record, 2007.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. *Learn about cancer: breast cancer/genetics and cancer*. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/geneticsandcancer/heredity-and-cancer>>. Acesso em 17 jun. 2013
- AMERICAN CANCER SOCIETY. *Learn about cancer: breast cancer*. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/index>>. Acesso em 15 jun. 2015.
- ANDRADE, S. A. F. *Câncer de mama: um problema de Saúde Pública*. *Revista Unilus Ensino e Pesquisa*, v. 11, n. 23, p. 70-77, 2014.
- ANDRADE, C. R., et al. *Apoio social e autoexame das mamas no Estudo Pró-Saúde*. *Cad. Saúde Pública*, v. 21, p. 379-86, 2005.
- ANDRE, F.; PUSZTAI, L. *Molecular classification of breast cancer: implications for selection of adjuvant chemotherapy*. *Nature*, v. 3, n. 11, p. 621-632, 2006.
- ANDRIOLE, G. L. et al. *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial*. *N. Engl. J. Med.*, v. 360, p. 1310-1319, 2009 [Erratum, *N. Engl. J. Med.*, v. 306, p. 1797].
- ARBAB-ZADEH, A. et al. *Acute Coronary events*. *Circulation*, v. 125, p. 1147-1156, 2012.
- AROUCA, S. *O dilema preventivista: contribuição para compreensão e crítica da medicina preventiva*. 1975. Tese (Doutoramento), Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1975.
- ASHBECK, E. L. et al. *Benign Breast Biopsy Diagnosis and Subsequent Risk of Breast Cancer*. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v. 16, p. 467-472, 2007.
- BARATA, R. B. *Health inequalities based on ethnicity in individuals aged 15 to 64, Brazil, 1998*. *Cad. Saúde Pública*, v. 23, n. 2, p. 305-13, 2007.
- BARRETO, S. M. et al. *Obesity and underweight among Brazilian elderly: the Bambuí Health and Aging Study*. *Cad. Saúde Pública*, v. 19, n. 2, p. 605-12, 2003.



BARRY, M. J. *Screening for prostate cancer – the controversy that refuses to die*. N. Engl. J. Med., v. 360, p. 1351-1354, 2009.

BEAGLEHOLE et al. *Priority actions for the non-communicable disease crisis*. Lancet, v. 377, p. 1438-47, 2011.

BENJAMIN, D. J. *The efficacy of surgical treatment of cancer – 20 years later*. Medical Hypothesis, v. 82, p. 412-420, 2014.

BERAL, V. et al. *The number of women who would need to be screened regularly by mammography to prevent one death from breast cancer*. J. Med Screen, v. 18, p. 210–212, 2011.

BERRY, D. *Breast cancer screening: Controversy of impact*. Breast, v. 22, n. 2, p. S73–S76, 2013.

BILLER-ANDORNO, N.; JÜNI, P. *Abolishing Mammography Screening Programs? A View from the Swiss Medical Board*. N. Engl. J. Med., v. 370, p. 1965-1967, 2014.

BONITA, R. et al. *Basic Epidemiology*. 2nd edition. Genebra: World Health Organization, 2006.

BOYES, D. A. et al. *A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia*. Clinical Investigative Medicine, v. 5, n. 1, p. 1-29, 1982.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil*, 2003. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/23estimativas\\_incidencia.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/23estimativas_incidencia.pdf)>. Acesso em 19 jun. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Programa Nacional de Controle do Tabagismo*, 2005. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa-nacional-controle-tabagismo/programa-nacional](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa-nacional-controle-tabagismo/programa-nacional)>. Acesso em 18 ago. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais*. Cadernos de Atenção Básica, n. 14, série A, Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Cadernos de Atenção Primária*, n. 29, p. 31, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das DCNT no Brasil 2011-2012*. Disponível em: <[http://189.28.128.100/dab/docs/geral/plano\\_acao\\_dcnt\\_julho.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/geral/plano_acao_dcnt_julho.pdf)>. Acesso em 18 ago. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Promoção da Saúde e da alimentação adequada e saudável*. Disponível em: <[http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape\\_promocao\\_da\\_saude.php?conteudo=reducao](http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape_promocao_da_saude.php?conteudo=reducao)>. Acesso em 18 ago. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria GM 874/13. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)*. 2013. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874\\_16\\_05\\_2013.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html)>. Acesso em 18 ago. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. *Nota Técnica conjunta CGAPDC/DAET/SAS/MS & CPV/INCA/SAS/MS*, 2013. Disponível em: <<http://www.cosemsce.org.br/v2/wp-content/uploads/downloads/2013/11/Nota+conjunta+mamografia+2013.pdf>>. Acesso em 29 nov. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer, *Controle do Câncer de Mama – Documento de Consenso*, 2004. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/publicacoes/consensointegra.pdf>>. Acesso em 29 nov. 2015

BRETTTHAUER, M.; KALAGER, M. *Principles, effectiveness and caveats in screening for cancer*. British Journal of Surgery, v. 100, p. 55-65, 2013.

BRODERSEN J. et al. *The benefits and harms of screening for cancer with a focus on breast screening*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, v. 120, n. 3, p. 89-94, 2010.

BUSS, P. M. *Promoção da saúde e qualidade de vida*. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 5, n. 1, p. 163-177, 2000.

BUSS, P. M. *Uma introdução ao conceito de Promoção da Saúde*. In: Czeresnia, D. & Freitas, C. M. (orgs.), *Promoção da Saúde: conceito, reflexões, tendências*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2003. p. 15-38.

CAMPOS, M. A. G. et al. *Estado Nutricional e Fatores Associados em Idosos*. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v. 52, n. 4, p. 214-21, 2006.

CARNEIRO, F. F. et al. *Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde*. ABRASCO, 1ª parte, 2012.

CARVALHO, A. C. C.; SOUZA, J. M. A. *Cardiopatía isquêmica*. *Rev. Bras. Hipertens.*, v. 8, p. 297-305, 2001.

COULTER, I. *Genomic Medicine: the sorcerer's new broom? – the limitations of the Human Genome Project*. *West J. Med*, v. 175, p. 424-426, 2001.

CRIQUI, M. H. et al. *Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral Artery disease*. *New England Journal of Medicine*, v. 326, p. 381-386, 1992.

CURTIS, C. et al. *The genomic and transcriptomic architecture of 2.000 breast tumours reveals novel subgroups*. *Nature*, v. 486, p. 346-52, 2012.

CZERESNIA, D.; FREITAS, C. M. *Promoção da saúde: conceitos, reflexões, tendências*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2003.

DACHS, J. N. W. *Determinantes das desigualdades na auto-avaliação do estado de saúde no Brasil: análise dos dados da PNAD/1998*. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 7, n. 4, p. 641-657, 2002.

DAVIES, C. et al. *Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial*. *Lancet*, v. 381, p. 805–816, 2013.

DIDERICHSEN, F.; HALLQVIST, J. *Social inequalities in health: some methodological considerations for the study of social position and social context*. In: B Arve-Parès (ed.), *Inequality in Health: a Swedish Perspective*. Stockholm: Swedish Council for Social Research, 1998. p. 25-39.

DIDKER, P. M.; COOK, N. R. *Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease*. *Lancet*, v. 382, p. 1762-1765, 2013.

DORLAND, W. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 28<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 1994.

DOWSETT, M. et al. *Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvante trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen*. *J. Clin. Oncol.*, v. 28, p. 509-518, 2009.

DUNCAN, B. B. et al. *Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação*. *Rev. Saúde Pública*, vol. 46, supl., p. 126-134, 2012.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: na overview of the randomized trials*. *Lancet*, v. 365, p. 1687-1717, 2005.

ECSEDDY, J.; HUNTER, D. *The Origin of Cancer*. In: *Textbook of Cancer Epidemiology*. Second Edition. Oxford: Oxford University Press, 2008. p. 61-85.

McGALE, P. et al. *Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials*. *Lancet*, v. 383, p. 2127-2135, 2014.

EISEN, A. et al. *Optimal systematic therapy for early female breast cancer*. *Curr Oncol*, 22 (Suppl 1): S67–S81, 2015.

ELMORE, J.G.; FLETCHER, S.W. *The risk of cancer prediction: "What is my risk of getting breast cancer?"*. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 98, n. 23, p. 1673-1675, 2006.

ELMORE, J. G.; KRAMER, B. S. *Breast cancer screening: toward informed decisions*. *JAMA*, v. 311, n. 13, p. 1298-1299, 2014.

ELMORE, J. G. et al. *Screening for breast cancer*. *JAMA*, v. 293, n. 10, p. 1245-1256, 2005.

EL-TAMER, M. B. et al. *Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women: national benchmarks for standards of care*. *Annals of Surgery*, v. 245, n. 5, p. 665-671, 2007.

- EPSTEIN, F. H. *Contribution of epidemiology to understanding coronary heart disease*. In: *Coronary Heart Disease - from aetiology to Public Health*. New York: Oxford University Press, 2005. p. 8-17.
- FAYAD, Z. A.; FUSTER, V. *Clinical imaging of the high risk or vulnerable atherosclerotic plaque*. *Circulation Research*, v. 89, n. 4, p. 305-16, 2001.
- FERLAY, J et al. *GLOBOCAN 2012: Cancer incidence and mortality worldwide*. IARC CancerBase, n. 11. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2013. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em 22 ago. 2014.
- FIGUEIREDO, A. C. *A arte de ensaiar com uma perspectiva científica*. *Palimpsesto*, v. 15, p. 1-14, 2012.
- FITZPATRICK-LEWIS, D. et al. *Breast cancer screening*. Hamilton: McMaster University, 2011.
- FLETCHER, S. E. *Breast cancer screening: a 35-year perspective*. *Epidemiol. Rev.*, v. 33, p. 165-175, 2011.
- FLETCHER, R.W.; FLETCHER, S.E.; WAGNER, E.H. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 1996.
- FLOBBE, K. et al. *The role of ultrasonography as an adjunct to mammography in the detection of breast cancer: a systematic review*. *European Journal of Cancer*, v. 28, n. 8, p. 1044-1050, 2002.
- FOLKMAN, J.; KALLURI, R. *Cancer without disease*. *Nature*, v. 427, n. 6977, p. 787, 2004.
- FREITAS, A. G. et al. *Mamografia Digital: Perspectiva atual e aplicações futuras*. *Radiol Bras*, v. 39, n. 4, p. 287-296, 2006.
- FRIEDMAN, G.D.; COLLEN, M.F.; FIREMAN, B.H. *Multiphasic health checkup examination: a 16 year follow-up*. *Journal of Chronic Disease*, v.39, p.453-463,1986.
- FRIES, J. F. *Aging, natural death and the compression of morbidity*. *The New England Journal of Medicine*, v. 303, n. 3, p. 130-135, 1980.
- FRIES, J. F. et al. *Compression of morbidity 1980-2011: a focused review of paradigm and progress*. *Journal of Aging Research*, p.1-10, 2011.
- GADELHA, M. I. P.; MARTINS, S. J. *Condicionantes socioeconômicos e geográficos do acesso à mamografia no Brasil, 2003-2008 – comentários interpretativos*. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 16, n. 9, p. 3668-3669, 2011.
- GALDURÓZ, J. F. & CAETANO, R. *Epidemiologia do uso de álcool no Brasil*. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 26, Supl. I, p. 3-6, 2004.
- GARTLEHNER, G. et al. *Adjunct ultrasonography for breast cancer screening in women at average risk: a systematic review*. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, v. 11, n. 2, p. 87-93, 2013.

GARTLEHNER, G et al. *Adjunct ultrasonography for breast cancer screening in women at average risk: a systematic review. International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 11: S. p. 87-93, 2013.

GÉRVAS, J.; STARFIELD, B.; HEATH, I. *Is clinical prevention better than cure?* The Lancet, v. 372, n. 9654, p. 1997-1999, 2008.

GIATTI, L.; BARRETO, S. M. *Situação do indivíduo no mercado de trabalho e iniquidade em saúde no Brasil. Rev. Saúde Pública*, v. 40, n. 1, p. 99-106, 2006.

GIBBONS, R. J. et al. *ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Circulation*, v. 96, p. 345-354, 1997.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE 2013. *Mortality and causes of death collaborators. Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death 1990-2013 – a systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2013. Lancet*, v. 385, p. 117-171, 2015.

GOFF Jr., D. C. et al. *ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation*, 2013. Disponível em <<https://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a>>. Acesso em 10 nov. 2015.

GOTTLIEB, M. G. V. et al. *Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. Scientia Medica*, v. 15, n. 3, p. 203-207, 2005.

GØTZSCHE, P. C.; JØRGENSEN, K. J. *Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 6, p.1-81, 2013.

GREENLAND, P. *Non invasive measures of preclinical coronary heart disease. In: Coronary Heart Disease - from aetiology to Public Health. New York: Oxford University Press*, p.688-705, 2005.

GREENLAND, P. et al. *Prevention conference V: beyond secondary prevention. Identifying the high risk patient for primary prevention: non invasive tests of atherosclerotic burden: writing group III. Circulation*, v. 101, p. 16-22, 2000.

GREENLAND, P. et al. *Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. Circulation*, v. 104, p. 1863-1867, 2001.

HACKETT, D. et al. *Pre-existing coronary stenosis in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. Eur. Heart. J.*, v. 9, p. 1317-1323, 1988.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. *The hallmarks of cancer. Cell* 100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HEATH, I. *In defence of a National Sickness Service: a reconstituted NHS that prioritises prevention of sickness would fail all those who are ill now. BMJ*, v. 334, p. 19, 2007.

- HEIDENREICH, P. A. *Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States – a policy statement from the American Heart Association*. *Circulation*, v. 123, p. 933-944, 2011.
- HEIJNSDIJK, E. A. M. et al. *Quality of Life effects of Prostate-Specific Antigen Screening*. *N. Engl. J. Med.*, v. 367, p. 595-605, 2013.
- HEYWANG-KÖBRUNNER et al. *Imaging studies for the early detection of breast cancer*. *Deutsches Ärzteblatt international*, v. 105, n. 31, p. 541-547, 2008.
- HIPPISLEY-COX, J. et al. *Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2*. *BMJ*, v. 336, p. 1475-82, 2008.
- HOLDT, L. M.; TEUPSER, D. *From genotype to fenotype in human atherosclerosis – recent findings*. *Curr. Opin. Lipidol.*, v. 24, n. 5, p. 410-418, 2013.
- HOUSSAMI et al. *Breast cancer screening: Emerging role of new imaging techniques as adjuncts to mammography*. *Medical Journal of Australia*, v. 190, n. 9, p. 493-498, 2009.
- IBGE. *Censo agropecuário do Brasil*, 2006. Disponível em: <[www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)> . Acesso em 10 fev. 2016.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2014. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>. Acesso em 22 jun. 2015.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Controle do câncer de mama*. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_controlado\\_cancer\\_mama/conceito\\_magnitude](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controlado_cancer_mama/conceito_magnitude)>. Acesso em 26 nov. 2015.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil*, 2015b. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro\\_deteccao\\_precoce\\_final.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf)>. Acesso em 26 nov. 2015.
- ISHITANI, L. H. *Desigualdade social e mortalidade precoce por doenças cardiovasculares no Brasil*. *Rev. Saúde Pública*, v. 40, n. 4, p. 684-691, 2006.
- JACKSON, R. et al. *Management of raised blood pressure in New Zeland: a discussion document*. *BMJ*, v. 307, n. 6896, p. 107-10, 1993.
- JACKSON, W. P.; WOOLF, N. *The natural history of prediabetes*. *N. Engl. J. Med.*, v. 255, n. 25, p. 1183-1185, 1956.
- JAMOULLE, M.; ROLAND, M. *Quaternary prevention*. WICC annual workshop, Hongkong, Wonca Congress Proceedings, 1995. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/2268/173994>>. Acesso em 14 jul. 2014.

JONES, P. A.; LAIRD, P. W. 1999. *Cancer epigenetics comes of age*. Nat. Genet., v. 21, p. 163-67, 1999.

JOVOV, B. et al. *Differential Gene expression between African American and European American Colorectal Cancer Patients*. PLoS ONE, v. 7, n. 1, p. e30168, 2012.

KANNEL et al. *Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow up experience. The Framingham Study*. Ann. Intern. Med., v. 55, p. 33-50, 1961.

KAPLAN, R. M.; ONG, M. *Rationale and Public Health Implications of changing CHD risk factors definitions*. Annu. Rev. Public Health, v. 28, p. 321-44, 2007.

KATAYAMA, M.; SNITCOVSKY, I. *Marcadores tumorais*. In: *Oncologia para a graduação*. São Paulo. Editora Tecmedd, 2008. p. 137-43.

KAWACHI, I. et al. *Social capital, income inequality and mortality*. In: I. KAWACHI et al. (eds), *The Society and Population Health Reader*. New York: The New Press, 1999. p. 222-235.

KERR, A. J. et al. *Should the first priority in cardiovascular risk management be those with prior cardiovascular disease?* Heart, v. 95, p. 125-129, 2009.

KEYS, A. *Atherosclerosis: a problem in newer Public Health*. Journal of Mount Sinai Hospital, v. 20, p. 118-139, 1953.

KEYHANI, S. et al. *Overuse and Systems of Care: A Systematic Review*. Med. Care, v. 51, n. 6, 2013. p. 1-10.

KHOURY, M. J. et al. *Genome-Wide Association Studies, Field Synopses, and the development of the knowledge base on genetic variation and Human Diseases*. Am J. Epidemiol, v. 170, p. 269-279, 2009.

KNOX, G. *Cancer of the cervix: death by incompetence*. Editorial. *Lancet*, v. 2, p. 363–364, 1985.

KRIEGER, N. *Contemporary Mainstream Epidemiologic Theory – Biomedical and Lifestyle*. In: \_\_\_\_\_. *Epidemiology and The People's Health – Theory and Context*. New York. Oxford University Press, 2011. p. 146-147.

KUBO, T. et al. *The dynamis nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrassound tissue characterization*. J. Am. Coll. Cardiol., v. 55, p. 1590-1597, 2010.

KULLER, L. H. *Prevention of cardiovascular disease and the future of cardiovascular disease epidemiology*. International Journal of Epidemiology, v. 30, p. S66-S72, 2001.

LARROSA, J. *O ensaio e a escrita acadêmica*. Educação e Realidade, v. 28, n. 2, p. 101-115, 2003.



- LAW, M. R.; WALD, N. J.; MORRIS, J. K. *The performance of blood pressure and other cardiovascular risk factors as screening tests for ischaemic heart disease and stroke*. J. Med. Screen, v. 11, n. 1, p. 3-7, 2004.
- LEAVELL, H. R.; CLARK, E. G. *Medicina Preventiva*. São Paulo: Editora McGraw-Hill do Brasil, 1976.
- LEE, B. L. et al. *Breast cancer in Brazil: present status and future goals*. Lancet Oncology, v. 13, p. e95-102, 2013.
- LEUNG, G. M. et al. *Will screening mammography in the East do more harm than good?* American Journal of Public Health, v. 92, n. 11, p. 1841-1846, 2002.
- LEVIN, I. *Changes in tissue surrounding a growing tumor and the significance of the precancerous state*. J. Exp. Med., v. 16, n. 2, p. 149-154, 1912.
- LEWIS, J. P. *An Interpretation of the EBCTCG Data*. The Oncologist, v. 12, p. 505-509, 2007.
- LIM, S. L, et al. *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factors clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. The Lancet, v. 380, n. 9859, p. 2224-2260, 2012.
- LIPITZ-SNYDERMAN, A.; BACH, P. B. *Overuse: when less is more... more or less*. JAMA Intern. Med., v. 173, n. 14, p. 1277-1278, 2013.
- LOTUFO, P. A. *Mortalidade pela doença cerebrovascular no Brasil*. Rev. Bras. Hipertens., v. 4, p. 387-391, 2000.
- LOTUFO, P. A. *O escore de risco de Framingham para as doenças cardiovasculares*. Ver. Med. São Paulo, v. 87, n. 4, p. 232-237, 2008.
- LUSIS, A. J. *Atherosclerosis*. Nature, v. 407, p. 233-241, 2000.
- MATES, M. et al. *Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline*. Curr. Oncol., v. 22, s. 1, p. 114-122, 2015.
- MCDERMOTT, M. M. et al. *Leg symptoms in peripheral artery disease: associated clinical characteristics and functional impairment*. JAMA, v. 286, p. 1599-1606, 2001.
- MALTA, D. C., SILVA Jr., J. B. *Plano de Ações Estratégicas para o enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil após três anos de implantação, 2011-2013*. Epidemiol. Serv. Saúde, v. 23, n. 3, p. 389-395, 2014.
- MALTA, D. C. et al. *Política Nacional de Promoção da Saúde, descrição da implementação do eixo atividade física e práticas corporais, 2006 a 2014*. Rev. Bras. Ativ. Fis. Saúde, v. 19, n. 3, p. 286-299, 2014.



MARIN et al. *Risk of ischaemic heart disease and acute myocardial infarction in a Spanish population: observational prospective study in a primary-care setting*. BMC Public Health, v. 6, p. 1-11, 2006.

MARMOT, M. et al. *The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review*. Lancet, v. 380, p. 1778-86, 2012.

MELO, M. *A prevenção quaternária contra os excessos da medicina*. Rev. Port. Clin. Geral, v. 23, p. 289-293, 2007.

MENEGHETTI, F. K. *O que é um ensaio teórico?*. Rev. Adm. Contemp., v. 15, n. 2, p. 320-332, 2012.

MENEZES, G. L. et al. *Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives*. World journal of clinical oncology, v. 5, n. 2, p. 61-70, 2014.

MILLER et al. *Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial*. BMJ, v. 348, n. 366, p. 1-10, 2014.

MOL, A. *Individual and collective*. In: \_\_\_\_\_. *The logic of care – health and the problem of patient choice*. New York: Routledge Press, 2008. p.66-83.

MONTEIRO, C. A. et al. *A tendência cambiante da relação entre escolaridade e risco de obesidade no Brasil (1975-1997)*. Cad. Saúde Pública, v. 19, sup. 1, p. S67-S75, 2003.

MORIN, E. *Introdução ao pensamento complexo*. Porto Alegre: Editora Sulina, 2015.

MOURÃO NETTO, M. *Câncer de mama, a caminho da vitória*. Superinteressante, v. 176, 2002. Disponível em: <<http://super.abril.com.br/ciencia/cancer-de-mama-a-caminho-da-vitoria>>. Acesso em 27 nov. 2015.

MOYNIHAN, R. et al. *Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy*. BMJ, v. 344:e3502, p.1-6,2012.

MUKHERJEE, S. *O Imperador de todos os males – uma biografia do câncer*. São Paulo: Companhia das Letras, 2012.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. *Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease*. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf>>. Acesso em 27 fev. 2015.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH/NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, 2001.

NATIONAL PRIORITIES PARTNERSHIP. *National Priorities and Goals: Aligning Our Efforts to Transform America's Healthcare*. Washington, DC: National Quality Forum, 2008.

NEES, A. *Digital Mammography: Are There Advantages in Screening for Breast Cancer?*. *Acad. Radiol.*, v. 15, n. 4, p. 401-407, 2008.

NELSON, H. D. et al. *Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the US Preventive Services Task Force*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2009.

NEWMAN, A. B. et al. *Successful aging*. *Arch. Intern. Med.*, v. 163, p. 2315-2322, 2003.

NOTHACKER, M. et al. *Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue*. *BMC Cancer*, v. 9:335, p. 1-9, 2009.

OLIVEIRA, E. X. G. et al. *Condicionantes socioeconômicos e geográficos do acesso à mamografia no Brasil, 2003-2008*. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 16, n. 9, p. 3649-3664, 2011.

O'MALLEY, P. M. et al. *Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations*. *American Journal of Cardiology*, v. 85, p. 945-948, 2000.

OMRAN, A. R. *The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change*. *The Milbank Quarterly*, v. 49, n. 4, p. 509-538, 1971.

OMS. *Preventing Chronic Diseases – a vital investment*. Part one. 2005. Disponível em: <[http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/en/](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/)>. Acesso em 25 nov. 2012.

OMS. *International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>>. Acesso em 15 jun. 2015.

OMS. *Media Center: Cancer*. 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em 26 jul. 2015.

O'ROURKE et al. *ACC/AHA Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease*. *Circulation*, v. 102, p. 126-140, 2000.

OURIEL, K. et al. *Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease*. *Surgery*, v. 91, n. 6, p. 686-693, 1982.

PAESMANS, M. et al. *Breast cancer screening in the older woman: An effective way to reduce mortality?* *Maturitas*, v. 66, n. 3, p. 263-267, 2010.

PASTERKAMP, G; FALK, E. *Atherosclerotic plaque rupture: an overview*. *J. Clin. Basic. Cardiol.*, v. 3, p. 81-86, 2000.

- PATUSSI, M. P. et al. *The potential impact of neighborhood empowerment on dental caries among adolescents*. Community Dent. Oral Epidemiol., v. 34, n. 5, p. 344-50, 2006.
- PAVIANI, J. *O ensaio como gênero textual*. In: *V Simpósio Internacional de Estudos De Gêneros Textuais*, Caxias do Sul, RS, ago. 2009. Disponível em: <[http://www.ucs.br/ucs/tplSiget/extensao/agenda/eventos/vsiget/portugues/anais/textos\\_autor/arquivos/o\\_ensaio\\_como\\_genero\\_textual.pdf](http://www.ucs.br/ucs/tplSiget/extensao/agenda/eventos/vsiget/portugues/anais/textos_autor/arquivos/o_ensaio_como_genero_textual.pdf)>. Acesso em 15 de jan. 2016.
- PENCINA, M. J. et al. *Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample*. N. Engl. J. Med., v. 2370, n. 15, p. 1422-1432, 2014.
- PEREGRINO, A. A. F. et al. *Análise de Custo-efetividade do rastreamento do câncer de mama com mamografia convencional, digital e ressonância*. Ciência & Saúde Coletiva, v. 17, n. 1, p. 215-222, 2012.
- PICKERING, G. W. *High Blood Pressure*. London: Churchill Press, 1968.
- PISANO, E. D. et al. *Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-cancer screening*. N. Engl. J. Med., v. 353, n. 17, p. 1773-1783, 2005.
- PRUTHI, S. et al. *Identification and management of women with BRCA mutations or hereditary predisposition for breast and ovarian cancer*. Mayo Clin. Proc., v. 85, n. 12, p. 1111-1120, 2010.
- PSATY, B. M.; WEISS, N. S. *ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol*. JAMA, v. 311, n. 5, p. 461-462, 2014.
- PYÖRALA, K. et al. *Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension*. Eur. Heart J., v. 15, p. 1300-31, 1994.
- QASEEM, A. et al. *Appropriate use of screening and diagnostic tests to foster high-value, cost-conscious care*. Ann. Intern. Med., v. 156, p. 147-149, 2012.
- RAFFLE, A.; GRAY, M. *Screening: evidence and practice*. New York: Oxford University Press, 2007.
- RAFFLE, A.; GRAY, M. *Measuring what screening does*. In: \_\_\_\_\_. *Screening – evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, 2007. p.85-126.
- RAGGI et al. *Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography*. Circulation, v. 101, p. 850-855, 2000.
- RAYMOND, C. et al. *New cholesterol guidelines: worth the wait?* Cleveland Clinic Journal of Medicine, v. 81, n. 1, p. 11-19, 2014.
- REGISTRO DOS ENSAIOS CLÍNICOS COCHRANE (CENTRAL). Disponível em: <[http://www.cochrane.org/search/site/screening%20atherosclerosis?f\[0\]=im\\_field\\_terms\\_cochrane\\_library%3A50560](http://www.cochrane.org/search/site/screening%20atherosclerosis?f[0]=im_field_terms_cochrane_library%3A50560)>. Acesso em 25 fev. 2015.

- REMBOLD, C. *Number needed to screen: development of a statistic for disease screening*. *BMJ*, v. 317, n. 7154, p. 307-312, 1998.
- ROBINSON, J. G. et al. *Atherosclerosis profile and incidence of cardiovascular events: a population-based survey*. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 9, n. 46, 2009.p1-8.
- ROMERO, L. C.; COSTA E SILVA, V. L. *23 Anos de Controle do Tabaco no Brasil: a Atualidade do Programa Nacional de Combate ao Fumo de 1988*. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 57, n. 3, p. 305-314, 2011.
- ROSE, G. *The strategy of preventive medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1992.
- ROSENBAUM, L. *Invisible Risks, Emotional Choices — Mammography and Medical Decision Making*. *N. Engl. J. Med.*, v. 371, n. 16, p. 1549-1552, 2014.
- SASIENI, P. et al. *Accelerated decline in cervical cancer mortality in England and Wales*. *Lancet*, v. 346, p. 1566-7, 1995.
- SCHIMIDT, M.I. et al. *Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges*. *Lancet*, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.
- SCHRAMM, J. M. A. et al. *Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil*. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 9, n. 4, p. 897-908, 2004.
- SCHULZER, M. & MANCINI, G. B. *'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events*. *Int. J. Epidemiol.*, v. 25, n. 4, p. 704-712, 1996.
- SCLOWITZ, M. L. et al. *Conduas na prevenção secundária do câncer de mama e fatores associados*. *Rev. Saúde Pública*, v. 39, n. 3, p. 340-349, 2005.
- SERRANO, M. *Cancer regression by senescence*. *New Engl. J. Med.*, v. 356, n. 19, p. 1996-1997, 2007.
- SIGERIST, H. E. *Medicine and Human Welfare*. New Haven: Yale University Press, 1941.
- SILVA, G. A. et al. *Tendências da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006*. *Rev. Saúde Pública*, v. 45, n. 6, p. 1009-1018, 2011.
- SILVA, G. A. *O aumento de acesso à mamografia e os desafios para a política de controle do câncer de mama no Brasil*. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 16, n. 9, p. 3665-3666, 2011b.
- SILVA, G. A. *Câncer de pulmão e as tendências atuais do tabagismo no Brasil*. *Cad. Saúde Pública*, v. 28, n. 9, p. 1620-1621, 2012.
- SIMÃO, A. F et al.. *I Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia*. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 102, n. 5, p. 420-431, 2014.
- SIWEK, J. *Getting Medicine Right: overcoming the problem of overscreening, overdiagnosis and overtreatment*. *Am. Fam. Physician*, v. 91, n. 1, p. 18-20, 2015.

SHAH, P. K. *Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we?* J. Am. Coll. Cardiol., v. 210, n. 56, 2010, p. 98-105.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Departamento de Aterosclerose. *IV Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*. Arq. Bras. Cardiol., v. 88, supl. 1, p. 1-19, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE. Disponível em: <[http://www.sbmfc.org.br/default.asp?site\\_Acao=&PaginaId=11&mNoti\\_Acao=mostraNoticia&noticiaId=908](http://www.sbmfc.org.br/default.asp?site_Acao=&PaginaId=11&mNoti_Acao=mostraNoticia&noticiaId=908)>. Acesso em 10 nov. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. *Diretriz sobre prevenção e tratamento do cancer de próstata*. Disponível em: <[http://sbues.org.br/diretrizes/cancer\\_prostata.pdf](http://sbues.org.br/diretrizes/cancer_prostata.pdf)>. Acesso em 09 abr. 2013.

SONE, S. et al. *Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner*. Lancet, v. 351, n. 9111, p. 1242-1245, 1998.

STAMLER, J. *Established major risk factors: historical overview*. In: \_\_\_\_\_. *Coronary Heart Disease – from aetiology to Public Health*. New York: Oxford University Press, 2005.p.18-31.

STARFIELD, B. *Is US health really the Best in the world?* JAMA, v. 284, n. 4, p. 483-485, 2000.

STARFIELD, B. et al. *The concept of prevention: a good idea gone astray?* J. Epidemiol. Community Health, v. 62, n. 7, p. 580-583, 2008.

STEIN, A. T. et al. *Rastreamento do câncer de mama: recomendações baseadas em evidências*. Revista da AMRIGS, v. 53, n. 4, p. 438-446, 2009.

STIEPCICH, M. M. A. 2008. *Patologia molecular*. In: \_\_\_\_\_. *Oncologia para a graduação*. São Paulo:Editora Tecmedd, 2008. p. 243-55.

STONE, G. W et al. *Prospect investigators: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis*. N. Engl. J. Med., v. 364, p. 226-235, 2011.

SULLIVAN, L. M. et al. *Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions*. Statist. Med., v. 23, p. 1631-1660, 2004.

THOMPSON, I. M. et al. *Assessing Prostate Cancer Risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial*. J. Natl. Cancer Inst., v. 98, n. 8, p. 529-533, 2006.

TOTH, P. P. *Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it*. J. Clin. Pract., v. 62, n. 8, p. 1246-1254, 2008.

TRAVASSOS, C.; MARTINS, M. *Uma revisão sobre os conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde*. Cad. Saúde Pública, v. 20, sup. 2, p. S190-8, 2004.

TRAVASSOS, C. et al. *Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003*. Ciênc. Saúde Coletiva, v. 11, n. 4, p. 975-86, 2006.

UNITED KINGDOM, Health Department. *First Report of the United Kingdom National Screening Committee*. London, 1998

USA, COMMISSION ON CHRONIC ILLNESS. *Chronic illness in the United States*. vol I. Prevention of chronic illness. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1957. p. 1-45.

USA. UNITED STATES PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE.  
Disponível em: <<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org>>. Acesso em 25 jun. 2012.

USA, UNITED STATES PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. *Coronary Heart Disease: Screening Using Non-Traditional Risk Factors*. 2009. Disponível em: <<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspsc coronaryhd.htm>>. Acesso em 20 nov. 2012.

USA, UNITED STATES PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. *Prostate Cancer Screening*. 2012. Disponível em: <<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/prostate-cancer-screening>>. Acesso em 02 dez. 2015

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY. *Medical Expenditure Panel Survey*. S.d. Disponível em: <<http://meps.ahrq.gov/mepsweb/>>. Acesso em 25 nov. 2012.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. *Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. *Annals of internal medicine*, v. 151, n. 10, p. 716-726, 2009.

USA, NATIONAL CANCER INSTITUTE, INTERNATIONAL CANCER SCREENING NETWORK . *Breast Cancer Screening Programs in 26 ICSN Countries, 2012*. Organization, Policies, and Program Reach. Bethesda. Disponível em: <<http://appliedresearch.cancer.gov/icsn/breast/screening.html>>. Acesso em 26 nov. 2015.

VASCONCELOS, A. M. N.; GOMES, M. M. F. *Transição demográfica: a experiência brasileira*. *Epidemiol. Serv. Sau.*, v. 21, n. 4, p. 539-548, 2012.

VICKERS, A. J. et al. *Screening for prostate cancer: early detection or overdetecion?* *Annu. Rev. Med.*, v. 63, p. 161-170, 2012.

VIEIRA, A. J. *Predisease: when does it make sense?* *Epidemiol. Rev.*, v. 33, p. 122-134, 2011.

VINEIS, P. et al. *Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence*. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 96, n. 2, p. 99-106, 2004.

VIRCHOW, R.L.K. *Cellular pathology: as based upon physiological and pathological histology*. London: Jonh Churchill, 1860.

VOGELSTEIN, B.; KINZLER, K. W. *Cancer genes and the pathway they control*. *Nature Med.*, v. 10, p. 789-99, 2004.

- WALD, N. J.; LAW, M. R. *Screening for future coronary heart disease*. In: \_\_\_\_\_. *Coronary Heart Disease – from aetiology to Public Health*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- WALD, N. J. et al. *When can a risk factor be used as a worthwhile screening test?* *BMJ*, v. 319, p. 1562-1565, 1999.
- WARNER, E. et al. *Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer*. *Annals of Internal Medicine*, v. 148, n. 9, p. 671-679, 2008.
- WAYHS, R. et al. *High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events*. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 39, p. 225-230, 2002.
- WEITZ, J. I. et al. *Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review*. *Circulation*, v. 94, p. 3026-3049, 1996.
- WELCH, H. G.; BLACK, W. C. *Overdiagnosis in Cancer*. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 102, p. 605-613, 2010.
- WELCH, H. G. et al. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston, Massachusetts: Beacon Press Books, 2011.
- WILSON, J. M. G.; JUNGNER, G. *Principles and Practice of Screening for Disease*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968.
- WILSON, J. M. G.; JUNGNER, G. 1968. Disponível em: <<http://whqlibdoc.who.int/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=9wGaYrKHEq>>. Acesso em 28 jun. 2013.
- WILSON, P. W. et al. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. *Circulation*, v. 97, n. 18, p.1837-47, 1998.
- WINSLOW, C. E. A. *The untilled field of public health*. *Modern Medicine*, v. 2, p. 183, 1920.
- WONG et al. *Coronary artery calcium evaluation by electron-beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events*. *American Journal of Cardiology*, v. 86, p. 495-498, 2000.
- WOOD, D. A.; KOTSEVA, K. *Risk scores for management and prevention of cardiovascular disease*. In: \_\_\_\_\_. *Coronary Heart Disease – from aetiology to Public Health*. New York: Oxford University Press, 2005.p.669-687.
- WOOD, D. et al. *Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention*. *Eur. Heart J.*, v. 19, n. 10, p. 1434-1503, 1998.
- XAVIER, H. T. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 101, n. 4, supl.1, p. 1-22, 2013.
- ZEIHER, A. M. et al. *Moodulation of coronary Vasomotor Tone in Humans*. *Circulation*, v. 83, n. 2, p. 391-401, 1991.

## **APÊNDICES**



## APÊNDICE A – O colesterol e a prevenção de eventos ateroscleróticos: limites de uma nova fronteira

### RESUMO

O controle da doença cardiovascular aterosclerótica - morbidade de alta prevalência e uma das principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo – continua sendo tema de grande interesse para a Saúde Pública. Recentemente três novas diretrizes sobre dislipidemia e prevenção da aterosclerose foram divulgadas. A convergência no tempo dessas importantes publicações constitui boa oportunidade para sua comparação: o modelo brasileiro tem maior sensibilidade, o inglês não trabalha com risco estratificado e o norte-americano parece estar superestimando o risco. Isso permitirá reflexões acerca dos avanços que já foram alcançados, da mesma forma que a identificação de aspectos ainda controversos, que seguem exigindo novas pesquisas e debates. É também uma oportunidade para discutir questões relacionadas ao diagnóstico precoce e sua eficiência como estratégia preventiva da doença aterosclerótica: as transformações do risco em doença, a diminuição progressiva de pontos de corte, as insuficiências da estratégia de rastreamento e o problema do sobrediagnóstico.

**Palavras-chave:** colesterol; aterosclerose; doenças cardiovasculares; diagnóstico precoce; medicina preventiva.

## ABSTRACT

The control of cardiovascular atherosclerotic disease – highly prevalent and one of the most important causes of mortality in Brazil and elsewhere – is of great interest for Public Health. Three new guidelines have recently been published. Such guidelines provide an update on standards and policies concerning prevention and control of dyslipidemia and atherosclerosis. This fact brings about a great opportunity of comparison among them – the Brazilian model has high sensitivity, the British does not work with levels of risk stratification, and the North American may be overestimating the risk. We may thus examine the achievements as well as controversial aspects that still require further research and debate. It is also an opportunity to discuss issues related to early diagnosis and its preventive impact: the transformation of risk into disease; the gradual reduction of cut-off points; the caveats of screening strategies; and the problem of overdiagnosis.

**Keywords:** cholesterol. atherosclerosis. cardiovascular diseases. early diagnosis. preventive medicine

A mortalidade devida às doenças cardiovasculares (DCV) tem aumentado em todo o mundo, como consequência do crescimento e do envelhecimento populacional. Em 2013 correspondeu a quase um terço do total. No entanto, a mortalidade padronizada por idade tem apresentado queda significativa desde a década de 1990 (GLOBAL BURDEN OF DISEASE 2013 MORTALITY AND CAUSES OF DEATH COLLABORATORS, 2015).

No Brasil, as DCV também são a principal causa de morte. Apesar disso, diminuíram 31% entre 1996 e 2007 (SCHIMIDT et al., 2011). Nos últimos 40 anos a doença cerebrovascular foi responsável por mais óbitos do que a doença coronária, provavelmente devido à alta prevalência de hipertensão arterial, mas com tendência declinante durante as décadas de 80 e 90 (LOTUFO, 2000). A inatividade física e a dieta inadequada respondiam em 2010 por 10% (IC95%:9,2-10,8) das perdas globais de DALY (soma dos anos perdidos por morte prematura aos anos vividos com incapacidades, ajustados ao peso de sua severidade). A hipertensão arterial foi responsável por perda de 7% (IC95%:6,2-7,7) e o tabagismo por 6,3% (IC95%:5,5-7,0) (LIM et al., 2012).

A primeira tentativa em vencer a visão “unifatorial” do risco da DCV aterosclerótica aconteceu na Nova Zelândia, em 1993. Mas o principal avanço na utilização conjunta de fatores de risco veio em 1998, com a publicação de um artigo escrito pela equipe do Framingham Heart Study. A partir daí passou a ser possível estimar o risco absoluto de desenvolvimento de doença coronariana, para o período de uma década de vida, dados o sexo e a faixa etária, a pressão arterial sistólica, o colesterol total, a fração HDL do colesterol, o diagnóstico de diabetes e o conhecimento sobre o hábito tabágico (LOTUFO, 2008).

Recentemente três novas diretrizes sobre dislipidemia e prevenção da aterosclerose foram divulgadas. Em outubro de 2013 a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou a “V Diretriz sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose”<sup>26</sup>. Um mês depois o American College of Cardiology e a American Heart Association publicaram o Guideline on the assessment of cardiovascular risk (GOFF Jr. et al., 2013). Por fim, em setembro de 2014, na Inglaterra, o National Institute for Health and Care Excellence publicou uma atualização sobre a modificação dos lípides séricos com o propósito de prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares (UNITED KINGDOM, NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2014).

As novas diretrizes preconizam condutas que diferem entre si, mas são todas referenciadas no nível de risco absoluto individual, estimado a partir de distintos modelos estatísticos multivariados de predição de risco.

O Quadro 4, a seguir, compara as principais características de cada uma dessas diretrizes. Vários são os aspectos que merecem ser analisados.

Quadro 5: Síntese das principais características das novas Diretrizes nacionais e internacionais sobre o colesterol e a doença aterosclerótica

<b>DIRETRIZES</b>				
<b>PAÍS</b>	<b>SBC</b>		<b>ACC/AHA <i>Guideline</i></b>	<b>NICE</b>
	<b>Brasil</b>		<b>Estados Unidos</b>	<b>Inglaterra</b>
Divulgação	Outubro 2013		Novembro 2013	Setembro 2014
Idade indivíduos analisados	Adultos > 30 anos		Adultos > 20 anos	Adultos > 40 anos
Períodos a que se refere o risco absoluto	10 anos ou ao longo da vida*		10 anos ou ao longo da vida**	10 anos***
Ferramenta de predição de risco	Escore de Risco Global		Pooled Cohort Equations	QRISK 2
Desfechos a que se refere o risco	Infarto agudo do miocárdio (IAM); Acidente Vascular Encefálico (AVE); Insuficiência periférica; ou insuficiência congestiva.		IAM; Morte por Doença Cardíaca Coronariana; AVE fatal e não fatal.	IAM; Morte por Doença Cardíaca Coronariana; AVE fatal e não fatal.
<b>Níveis de risco</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>	<b>Sem distinção de sexo</b>	<b>Sem distinção de sexo</b>
Alto	≥ 20 %	> 10 %	< 5%	Não estratifica níveis de risco +
Intermediário	5 a 19 %	5 a 10 %	5 a 7,5%	
Baixo	0 a 4%	0 a 4%	> 7,5 %	
Sugestão terapêutica	Antilipemiantes		Estatinas ##	Estatinas##
Metas para o LDL-C anteriores	Baixo risco: <160mg/dl Médio risco: <130mg/dl Baixo risco: <100mg/dl		Baixo risco: 160mg/dl Médio risco: 130mg/dl Baixo risco: <100mg/dl	Apenas na prevenção secundária
Metas para LDL-C	Baixo risco: individualizada Médio risco: <100mg/dl Baixo risco: <70mg/dl		Sem metas	Apenas na prevenção secundária

\* Indicado para aqueles com baixo risco em 10 anos e idade > 45 anos.

\*\* Indicado para aqueles com baixo risco em 10 anos; calculado para um período de 30 anos.

\*\*\* Risco também é apresentado para períodos maiores, como variável contínua.

+ Usa 10% e 20% de risco absoluto como referência para indicação terapêutica.

# Metas terapêuticas mais rigorosas do que as da IV Diretriz.

## Intensidade terapêutica maior para riscos maiores.

Primeiramente, os desfechos para os quais o risco é estimado são diferentes. A simples expansão das possibilidades clínicas para as quais o risco é calculado traz consigo um aumento da probabilidade de que estejam presentes, e isso será sempre traduzido como um maior risco absoluto.

Um segundo aspecto que merece reflexão se refere à relação da idade com os níveis de risco. É sabido que, na medida em que a idade aumenta, aumenta o risco absoluto de manifestação de um caso de doença aterosclerótica; por outro lado, diminui o peso relativo dos outros fatores de risco, fora a idade, na composição desse risco absoluto. A idade, por si só, pode selecionar os grupos de maior risco individual. Em relação aos eventos coronarianos e cerebrovasculares, um ponto de corte de 55 anos poderia ser usado para identificar 96% dos futuros casos fatais (WALD; LAW, 2005). Em outras palavras: o impacto da diminuição do LDL colesterol na redução absoluta do risco de um evento aterosclerótico diminui com a idade.

Nas três diretrizes, o risco absoluto é apresentado em estratos graduados como baixo, médio e alto. Ocorre que tanto as variáveis que compõem as equações quanto os limites entre cada faixa de risco não são os mesmos. Essas diferenças permitem que o risco estimado e, conseqüentemente, a intervenção preconizada para uma mesma pessoa, possam ser diferentes conforme a diretriz escolhida.

É comum que os resultados dos ensaios clínicos sejam apresentados aos profissionais em termos de redução do risco relativo. Porém a tomada de decisão requer medidas absolutas, ou seja, a redução absoluta do risco (RRA) (ROSE, 1992). Um exemplo pode ser demonstrado se compararmos estratégias de rastreamento que geram uma mesma redução do risco relativo de 20% em doenças com diferentes taxas de mortalidade. A primeira doença tem taxa de mortalidade de 5% e o rastreamento a reduziria para 4% (20% de 5%). A redução do risco absoluto é de 1% (5% menos 4%) e o número necessário para rastrear é 100 (1 dividido por 1% [1/RRA]). Para cada 100 pessoas não rastreadas, cinco morrerão e, para cada 100 pessoas rastreadas, quatro morrerão. Ou seja, a cada 100 rastreadas, é possível salvar uma vida. A segunda doença tem uma taxa de mortalidade menor, de 0,5%, e sendo assim o rastreamento reduzirá a mortalidade para 0,4% (20% de 0,5%). A redução do risco absoluto é de 0,1% (0,5% menos 0,4%) e o número necessário para rastrear é de 1.000 (1 dividido por 0,1%). Nesse caso, 1.000 pessoas teriam que ser rastreadas para se evitar uma morte (LOTUFO, 2000).

O Estudo de Framingham tem uma longa história na produção de modelos multivariáveis de predição de risco. O uso de tabelas que associam a ocorrência de fatores de risco a determinada pontuação, que irão resultar em um escore total, se origina da observação do peso que cada fator tem nessas equações. Se, por um lado, o recurso acrescenta facilidade operacional, por outro simplifica demais a natureza multifatorial da doença aterosclerótica e permite perda de informações e de precisão nos resultados. Além disso, a população na qual o estudo se baseia tem composição étnica bastante diferente daquela do restante do mundo e, especialmente, do Brasil (SULLIVAN et al., 2004).

A validade do uso desses escores de risco também pode ser questionada. A assimilação de um modelo preditivo para a prática clínica exige a realização anterior de quatro avaliações distintas. Primeiramente, identificação das variáveis que irão compor o modelo. Em seguida, validação da ferramenta na população onde foi gerada, quando se investiga sua capacidade discriminatória de doentes e não doentes. Posteriormente, validação em populações externas, ou calibração, quando se compara riscos calculados com riscos observados. E, por fim, análise do impacto da utilização da ferramenta na prática clínica propriamente dita (ADAMS; LEVESON, 2012). No caso da diretriz norte-americana, se por um lado houve a preocupação de preconizar apenas condutas já avaliadas em ensaios clínicos randomizados, por outro não foi aplicado o mesmo critério na seleção do modelo de predição de risco. De fato, a aplicação da *Pooled Cohort Equation* na população do *Women's Health Initiative*, *Women's Health Study* e do *Physician's Health Study* apontou superestimação dos riscos cardiovasculares que chegou a mais de 150% (RAYMOND et al., 2014).

Essas diretrizes não são protocolos de tratamento de dislipidemias ou de aterosclerose, mas de prevenção de eventos isquêmicos, decorrentes de fenômenos aterotrombóticos, a partir do controle dos níveis séricos do colesterol. Assim, é pertinente retornarmos à base conceitual da medicina preventiva que foi sistematizada por Leavell & Clark (1976). O modelo de história natural proposto pelos autores apresenta o processo de adoecimento em fases de evolução. Inicialmente existe uma fase de susceptibilidade, quando acontece a exposição aos riscos e a indução das doenças. A seguir tem início a doença, mas ainda sem manifestação de sinais ou sintomas, numa fase chamada subclínica, ou período de latência. A etapa seguinte é a de doença sintomática, também chamada de fase clínica. A ideia de pré doença teve origem na oncologia do início do século XX (LEVIN, 1912). O termo pré diabetes apareceu na

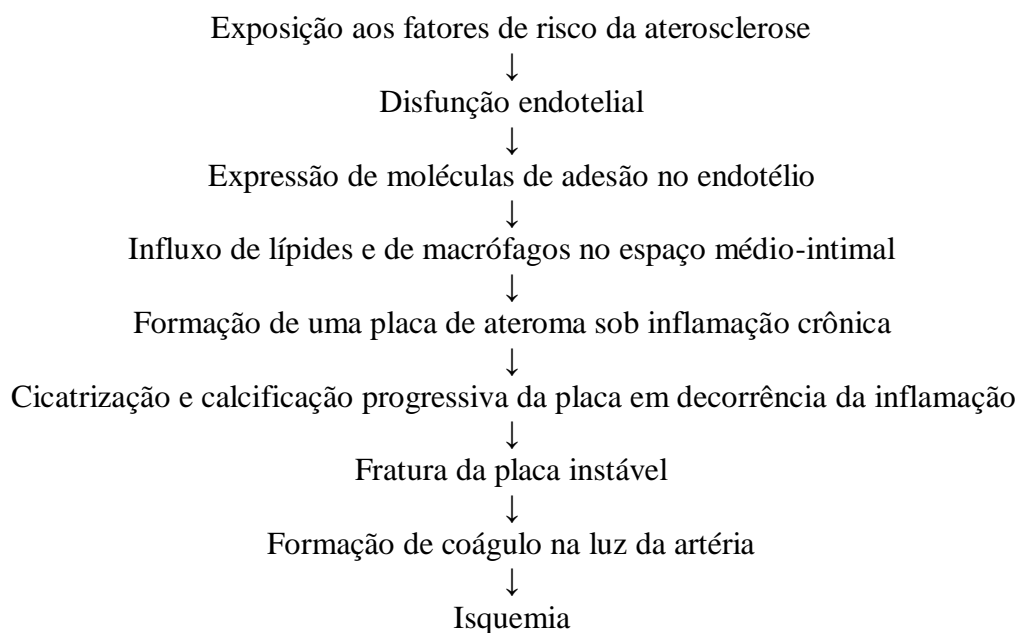
literatura médica por volta de 1940 (JACKSON; WOOLF, 1956) e pré hipertensão é um termo mais recente, introduzido em 2003 (KAPLAN; ONG, 2007). Concluímos, então, que a fase de pré-doença antecede a fase de doença – subclínica inclusive. Ou seja, diz respeito a eventos que acontecem ainda no período de indução.

Uma pré-doença nem sempre evolui para a fase seguinte. Dentre os portadores de pré-hipertensão arterial, 20 a 30% normalizam seus níveis tensionais com o passar do tempo, sem que tenham se submetido a qualquer intervenção. Da mesma forma, níveis de glicemia de jejum entre 100 e 110 mg/dl, conceitualmente um estado de pré diabetes, quando acompanhados por até vinte anos não apresentaram risco maior do que o dos indivíduos com glicemia normal para o desenvolvimento tanto de retinopatia, nefropatia ou neuropatia quanto para a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (KAPLAN; ONG, 2007).

A aterosclerose subclínica compreende estados que vão desde as reações iniciais à exposição aos riscos, especialmente a disfunção endotelial, até a existência de placas ateromatosas calcificadas, inflamadas e instáveis (Figura 1). É da lógica epidemiológica observar que, em uma cadeia causal, quanto mais distal estiver a exposição, menor será sua força de associação com o desfecho (BONITA et al., 2006). Ou seja, a força de associação entre a exposição à hipercolesterolemia e o infarto agudo do miocárdio deve ser menor do que aquela observada entre a placa ateromatosa calcificada e infarto.

Sendo assim, uma questão se impõe: em que momento da história natural da aterosclerose, a detecção de anormalidades diminuirá a probabilidade de doença avançada ou morte? Se o diagnóstico precoce de doença em fase clínica é sempre desejado, o mesmo não podemos afirmar quanto às fases anteriores da doença aterosclerótica - pelo menos até que a realização de ensaios clínicos randomizados avaliem o impacto da intervenção terapêutica a partir do rastreamento de cada uma dessas etapas de encadeamento fisiopatológico, e comprovem a efetividade dessa estratégia.

Figura 9 - Sequência de eventos na fisiopatologia da doença cardiovascular aterosclerótica



Existem duas estratégias diferentes de prevenção: a modificação dos riscos populacionais e a modificação dos riscos individuais. A primeira parte da observação de que a variabilidade de determinada característica dentro de uma mesma população – o colesterol sérico, por exemplo - tende a formar uma distribuição contínua unimodal (PICKERING, 1968). A estratégia populacional de prevenção tem por objetivo o deslocamento de toda essa distribuição de frequência de risco em uma direção favorável. Para tanto, é necessário impor intervenções que modifiquem o comportamento de toda a sociedade. É uma estratégia de alcance mais longo na cadeia causal e de efeito mais duradouro (ROSE, 1992).

A estratégia de prevenção que foca o alto risco individual interfere com uma parte menor da população total e oferece intervenções com boa relação custo-efetividade. É de alcance restrito, visto que não modifica estruturas sociais injustas nem comportamentos. Tem efeito paliativo, local e temporário, e pouca capacidade de redução da carga populacional de doença (ROSE, 1992).



O rastreamento é uma estratégia de prevenção que busca por doentes em uma subpopulação com alto risco individual, assintomática, para que se imponha tratamento que modifique a história natural da doença (RAFFLE; GRAY, 2007). As diretrizes em questão partem deste procedimento, mas uma vez estratificado o risco logo já é proposto tratamento. Ora, faltam duas etapas nesse processo, que é a realização dos testes de rastreio e de diagnóstico. Quando propõem tratamento para todo o grupo de alto risco, inevitavelmente aumentam a ocorrência de falsos positivos e de sobrediagnóstico.

A literatura médica tem modificado os limites que definem importantes doenças relacionadas à aterosclerose, com grande impacto no cálculo de suas prevalências. A diminuição nas exigências em relação ao colesterol sérico total, de 240 para 200 mg/dl, somou mais 42.647.000 pessoas ao grupo de doentes (+86%). Para cada 100 pessoas diagnosticadas com dislipidemia a partir dos novos limites, 78 jamais evoluirão para doença em fase clínica. O diagnóstico e o tratamento deste grupo populacional é chamado de *overdiagnosis* e *overtreatment* – ou sobrediagnóstico e sobretratamento (WELCH et al., 2011).

Mas não é possível diferenciar os indivíduos cuja situação clínica atingirá significância clínica daqueles que nunca cruzarão esse horizonte. Maneiras de perceber a existência de sobrediagnóstico são a comparação entre incidência de doença clínica entre populações rastreada e não rastreada; identificação de doença subclínica durante estudos de necropsias; e por meio da aplicação de modelos preditivos mal calibrados que superestimam morbimortalidade (WELCH et al., 2011).

O uso em excesso de alguns testes de rastreamento e diagnóstico é um importante componente do custo na atenção à saúde nos Estados Unidos - mais de US\$ 2.2 trilhões em 2008. O *American College of Physician* tem participado do esforço de diferenciar o valor de uma intervenção a partir da identificação de seus riscos, seus custos e seus benefícios (QASEEM et al., 2012). Mais de US\$ 200 bilhões podem estar sendo desperdiçados anualmente, nos Estados Unidos, com tratamentos desnecessários (MOYNIHAN et al., 2012), onde erros médicos preveníveis, cometidos em ambiente hospitalar, são hoje a sexta maior causa de morte.

É imperativo que no Brasil também façamos o debate sobre os excessos que estão sendo cometidos na abordagem ao indivíduo assintomático, em nome da prevenção, por se acreditar que quanto mais precoce o diagnóstico, tanto melhor.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, S. T.; LEVESON, S. H. *Clinical prediction rules*. BMJ, v. 344, p. d8312, 2012. DOI 10.1136/bmj.d8312

BONITA, R. et al. *Basic Epidemiology*, 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 2006. ISBN 978 92 4 154707 9.

DAVID, C. et al. *ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*, 2013. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/>>. DOI:10.1161/01.cir.0000437741.48606.98/-/DC1GLOBAL BURDEN OF DISEASE 2013 MORTALITY AND CAUSES OF DEATH COLLABORATORS.

GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. *Global, regional and national age sex specific all cause and cause specific mortality for 240 causes of death 1990 - 2013 – a systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet, v. 385, p.117 - 171, 2015.

HIPPISLEY-COX, J. et al. *Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2*. BMJ, v. 336, p. 1475-82, 2008. DOI:10.1136/bmj.39609.449676.25

JACKSON, W. P.; WOOLF, N. *The natural history of prediabetes*. N. Engl. J. Med., v. 255, n. 25, p. 1183-1185, 1956.

KAPLAN, R. M.; ONG, M. *Rationale and Public Health Implications of changing CHD risk factors definitions*. Annu. Rev. Public. Health, v. 28, p. 321-44, 2007.

LEAVELL, H. R.; CLARK, E. G. *Medicina Preventiva*. São Paulo: Editora McGraw-Hill do Brasil, 1976.

LEVIN, I. *Changes in tissue surrounding a growing tumor and the significance of the precancerous state*. J. Exp. Med., v. 16, n. 2, p. 149-154, 1912.

LIM, S. L. et al. *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factors clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. The Lancet, v. 380, n. 9859, p. 2224-2260, 2012.

LOTUFO, P. A. *Mortalidade pela doença cerebrovascular no Brasil*. Rev. Bras. Hipertens., v. 4, p. 387-391, 2000.

LOTUFO, P. A. *O escore de risco de Framingham para as doenças cardiovasculares*. Rev. Med. São Paulo, v. 87, n. 4, p. 232-7, 2008.

MOYNIHAN, R. et al. *Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy*. BMJ, v. 344, e3502, p.1-6, 2012. DOI:10.1136/bmj.e3502.

PICKERING, G. W. *High Blood Pressure*. London: Churchill Press, 1968.

QASEEM, A. et al. *Appropriate use of screening and diagnostic tests to foster high-value, cost-conscious care*. Ann. Intern. Med., v. 156, p. 147-149, 2012. DOI:10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00020.

RAFFLE; GRAY. *Measuring what screening does*. In: *Screening – evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, 2007.

RAYMOND, C.. et al. *New cholesterol guidelines: worth the wait?*. Cleveland Clinic Journal of Medicine, v. 81, n. 1, p. 11-19, 2014. DOI:10.3949/ccjm.81a.13161

REMBOLD, C. *Number needed to screen: development of a statistic for disease screening*. BMJ, v. 317, n. 7154, p. 307-312, 1998.

ROSE, G. *The strategy of preventive medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1992.

SCHIMIDT et al. *Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges*. Lancet, v. 377, n. 9781, p. 1949-61, 2011.

STARFIELD et al. *The concept of prevention: a good idea gone astray?* J. Epidemiol. Community Health, v. 62, p. 580-583, 2008. DOI: 10.1136/jech.2007.071027.

SULLIVAN, L. M. et al. *Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions*. Statist. Med., v. 23, p. 1631-1660, 2004. DOI: 10.1002/sim.1742

UNITED KINGDOM, National Institute for Health and Care Excellence. *Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease, 2014*. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/guidance-lipid-modification-cardiovascular-risk-assessment-and-the-modification-of-blood-lipids-for-the-primary-and-secondary-prevention-of-cardiovascular-disease-pdf>>. Acesso em 27 fev. 2015. ISBN: 978-1-4731-0638-3

WALD, N. J.; LAW, M. R. *Screening for future coronary heart disease*. In: *Coronary Heart Disease – from aetiology to Public Health*. Oxford: Oxford University Press, 2005.

WELCH, H. G et al. *Overdiagnosed – making people sick in the pursuit of health*. Massachusetts: Beacon Press Books, 2011.

XAVIER, H. T. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*. Arq. Bras. Cardiol, v. 101, n. 4, supl. 1, p. 1-22, 2013. DOI: 10.5935/abc.2013S010

## **APÊNDICE B – Rastreamento do câncer de mama no século XXI: um paradigma em transição?**

### **Resumo**

Dentre as estratégias preventivas do câncer de mama, o rastreamento através da realização periódica de mamografias merece destaque. É prática inserida no nível de prevenção secundária. Inúmeros estudos evidenciaram que esta é uma estratégia capaz de reduzir a mortalidade específica em até 20%. Entretanto, existem perdas – notadamente o sobrediagnóstico e o sobretratamento - que se contrapõem a esses benefícios e que merecem ser entendidas e comunicadas com maior clareza. Além disso, é preciso investigar se as novas tecnologias diagnósticas também podem ser utilizadas com propósito de prevenção. Por fim, os ensaios clínicos que investigaram o impacto dessa estratégia preventiva foram todos realizados antes da década de 1980. Como desde então surgiram novas terapias, ainda não se sabe o quanto da eficiência do rastreamento está sendo “roubada” pelos melhores resultados observados no tratamento da doença em fase clínica. O presente artigo discute essas questões, e levanta a possibilidade de estarmos diante de um paradigma em exaustão.

## Abstract

Breast screening through regular mammograms is one of the most important preventive strategies for breast cancer. This screening method is used as secondary prevention. Several studies have shown that this strategy can reduce mortality by 20%. However, there are also negative aspects involved in the use of regular mammograms – namely overdiagnosis and overtreatment – which deserve to be understood and communicated more clearly. In addition, there is need to investigate whether the new diagnostic technologies can also be used for prevention. Finally, clinical trials investigating the impact of this preventive strategy were conducted before the 1980s. New therapies have been developed since then; therefore, there is need to determine how much of the screening efficiency is being lost to the better results observed in the treatment of the disease during the clinical phase. In the present article, we discuss these issues and the possibility of having to face the exhaustion of a paradigm.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais comum em todo o mundo, o primeiro entre as mulheres, com estimados 1,67 milhões de novos casos diagnosticados em 2012 – 25% do total (WHO, 2012). Na população inteira é a quinta causa de morte por câncer no mundo, enquanto é a principal causa entre as mulheres nas nações em desenvolvimento e a segunda no mundo desenvolvido, atrás apenas do câncer de pulmão.

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (LEE et al., 2013) as maiores taxas de incidência acontecem na região sul do país. Excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres de todas as regiões, exceto no Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa a primeira posição (BRASIL, INCA, 2014). Para o ano de 2014 foram estimados 57.120 casos novos - 56,1 casos por 100.000 mulheres. A taxa de mortalidade por câncer de mama, ajustada pela população mundial, apresenta uma curva ascendente e representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira - 12,1 óbitos/100.000 mulheres em 2012. As regiões Sudeste e Sul são as que apresentam as maiores taxas.

De acordo com Wilson & Jungner (WILSON; JUNGNER, 1968), o rastreamento deve constituir um processo contínuo, e não apenas pontual. Seus benefícios devem ser maiores do que os malefícios que podem advir do próprio teste, dos demais procedimentos diagnósticos e do tratamento. E, finalmente, o tratamento iniciado na fase pré-clínica da doença deve determinar evolução mais favorável do que o iniciado na fase clínica.

Dentre as estratégias preventivas do câncer de mama, o rastreamento através da realização periódica de mamografias merece destaque (MARMOT et al., 2012). É prática inserida no nível de prevenção secundária, capaz de diminuir a mortalidade específica, mas não a incidência da doença. A medida apropriada do benefício é a redução da mortalidade específica nas mulheres rastreadas em relação às não rastreadas (RAFFLE; GRAY, 2007).

No Reino Unido as mulheres têm sido convidadas a aderir a esta prática desde 1988 (SILVA, 2011). No Brasil, as primeiras iniciativas visando à implantação do rastreamento dos cânceres em mulheres sugeriram em 1984 (SILVA, 2011). Mais recentemente, em 2015, foram publicadas as Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no país (BRASIL, INCA, 2015). O documento recomenda o rastreamento com mamografia, com periodicidade bienal, em mulheres com idade entre 50 e 69 anos. Não é recomendado rastreamento com mamografia em mulheres com menos de 50 e mais de 70 anos, rastreamento do câncer de mama com ressonância nuclear magnética em mulheres com risco padrão de desenvolvimento

desse câncer, ou rastreamento do câncer de mama com ultrassonografia das mamas; e, finalmente, também não recomenda o ensino do autoexame das mamas.

Numerosos estudos (MARMOT et al., 2012; GOTZSCHE; JORGENSEN, 2013) evidenciaram que esta é uma estratégia eficiente, capaz de reduzir a mortalidade específica em até 20%. Entretanto, existem consequências adversas que se contrapõem a esses benefícios, especialmente a ocorrência de sobrediagnóstico, de casos falso-negativos e falso-positivos, e a questão do sobretratamento. A forma como riscos e benefícios devem ser comunicados às mulheres convidadas a participar do rastreamento também fazem parte desse debate.

Além disso, todos os ensaios clínicos que investigaram o impacto dessa estratégia preventiva foram realizados antes da década de 1980. Como desde então assistimos ao desenvolvimento de diversas novas terapias, ainda não se sabe o quanto da eficiência do rastreamento está sendo “roubada” pelos melhores resultados observados no tratamento da doença em fase clínica.

Da mesma forma que os novos conhecimentos na área da genética possibilitaram avanços na terapêutica (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d), seria natural esperarmos que contribuíssem para melhor desempenho dos processos de rastreamentos, resultado que, todavia, não tem sido observado. Por fim, as novas tecnologias diagnósticas, em especial no campo das imagens, também não têm acrescentado eficiência ao processo. A complexidade deste cenário abre uma janela de oportunidade para apresentar dados, conceitos e ideias que contribuam para a discussão e ofereçam um melhor entendimento das questões envolvidas.

## **O câncer de mama**

A maioria dos casos de câncer de mama corresponde aos adenocarcinomas<sup>10</sup>. O carcinoma ductal *in situ* (DCIS) (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d) é considerado uma lesão pré-cancerosa, dado que em alguns casos pode se tornar doença invasiva. Um em cada cinco novos casos de câncer de mama serão um DCIS. O carcinoma lobular *in situ* (LCIS) (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d) não evolui para doença invasiva, mas aumenta o risco de sua ocorrência em até onze vezes, exigindo vigilância especial.

O carcinoma ductal infiltrante (IDC) é o tipo mais comum de câncer de mama (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d). Responde por 80% do total de cânceres de mama invasivos. O carcinoma lobular infiltrante (ILC) (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d)

responde por 10% do total de cânceres invasivos da mama; é mais difícil de ser identificado em uma mamografia do que o carcinoma ductal infiltrante.

A identidade tumoral pode ser mais bem definida se acrescentamos informação sobre a presença nas células tumorais de receptores para os hormônios estrógeno e progesterona, e também de grandes quantidades de uma proteína promotora do crescimento conhecida como HER2/neu, que é sintetizada a partir de sinais emitidos por um gene de mesmo nome (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d).

Dois em cada três cânceres de mama (67%) apresentam pelo menos um dos receptores hormonais, para o estrógeno (ER+) ou para a progesterona (PR+) (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d). Entre os cânceres diagnosticados em estágio inicial, 75 a 80 % são ER+. Os cânceres com células HER2+ têm comportamento biológico mais agressivo do que aqueles com quantidades fisiológicas desta proteína. Estima-se que 1 em cada 5 casos de câncer de mama (20%) são HER2/neu+. Os cânceres que não apresentam nenhum destes comemorativos são conhecidos como triplos negativos e são tumores agressivos, ocorrendo mais comumente em mulheres jovens (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d).

O risco da doença cresce com a idade (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d). Um em cada oito cânceres de mama invasivos (12%) acontecem em mulheres com menos de 45 anos, enquanto um a cada três acontecem naquelas com 55 ou mais (33%).

A mutação do BRCA1 determina um risco de câncer de mama ao longo da vida, em média, de 55 a 65%, podendo chegar até 80% (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d). Para a mutação do BRCA2 o risco é de cerca de 45%. Os cânceres de mama decorrentes destas mutações ocorrem mais comumente entre mulheres jovens e frequentemente acometem ambas as mamas. Mulheres com estas mutações também têm risco aumentado para o câncer de ovário.

A mutação hereditária de outros genes – ATM, TP53, CHEK2, PTEN, CDH1, STK11 e PALB2 - também pode determinar diretamente a ocorrência do câncer de mama (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d). Têm menor penetrância, mas acontecem em genes mais comuns na população, e muitas vezes se sobrepõem. Assim, eles podem ser responsáveis pela maior parte do risco dos cânceres que acontecem em pessoas com história familiar positiva. O risco em mulheres com história da doença na mãe, irmã ou filha é o dobro daquelas sem este registro, e o triplo quando acomete dois destes parentes.



## O rastreamento

A realização da mamografia é apenas uma das etapas do programa de rastreamento (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013), sendo necessário ainda confirmação diagnóstica e disponibilização de tratamento. Segundo o INCA (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013) espera-se que 6,5% das mulheres rastreadas necessitem ainda de realizar ultrassonografia das mamas, 0,5% de punção com agulha fina, 1,5% de punção com agulha grossa e 0,7% de biópsia cirúrgica.

Com o propósito de entender melhor ganhos e perdas decorrentes do rastreamento do câncer de mama, um painel independente conduziu revisões sistemáticas no Reino Unido (MARMOT et al., 2012). Comparando a mortalidade específica entre as mulheres entre 55 e 79 anos que foram convidadas a participar do programa com um grupo controle, foi observada uma redução do risco relativo de 20% (IC95%:11-27). Beral V. et al (BERAL et al., 2011), analisando dados do *Advisory Committee on Breast Cancer Screening*, que acompanhou mulheres com idade entre 50 e 70 anos, rastreadas com mamografias bianuais, durante mais de 30 anos, estimaram ser necessário rastrear 400 mulheres para se evitar um óbito (Número necessário para rastrear – *NNS*).

Assumindo-se que as estimativas mais confiáveis de sobrediagnóstico são obtidas da observação da incidência cumulativa do câncer - *in situ* e invasivo - em ensaios que não oferecem rastreamento ao grupo controle ao final do estudo e que acompanham os dois grupos por um tempo mínimo de 5 a 10 anos, Marmot et al. (MARMOT et al., 2012) observaram entre 11 e 19% de excesso de incidência na população rastreada. Para cada morte por câncer de mama evitada cerca de três casos de sobrediagnóstico serão diagnosticados e tratados. Um pré-requisito para a ocorrência de sobrediagnóstico é a existência de um número significativo de portadores de doença subclínica na população (WELCH; BLACK, 2010). Pelo menos sete séries de autópsia foram realizadas com propósito de dimensionar o reservatório de doenças referente ao câncer de mama, e conforme a faixa etária, a doença foi identificada entre 7 e 39% dos exames.

O sobretratamento - tratamento dos casos de sobrediagnóstico e dos falso-positivos – se expressa na realização de cirurgias em 99% desses casos, radioterapia e terapia endócrina adjuvante em 70% e quimioterapia em 25% deles (MARMOT et al., 2012). O aumento de cirurgias de mama no grupo rastreado (incluindo mastectomia e cirurgias conservadoras) foi cerca de 30% (RR 1,31; IC 95%: 1,22 - 1,42) quando comparado às mulheres não rastreadas

(GOTZSCHE; JORGENSEN, 2013). Também se observa um aumento de mulheres tratadas com radioterapia nos grupos submetidos ao rastreamento mamográfico - de 24% (IC 95%: 1,04 - 1,49) após nove anos de seguimento no ensaio de Malmö e de 40% (IC 95%: 1,17 - 1,69) no ensaio de Kopparberg. Em uma metanálise sobre os efeitos da radioterapia, foi detectado um excesso de 27% na mortalidade por doenças cardíacas e de 78% na mortalidade por câncer de pulmão.

Segundo o *Breast Cancer Surveillance Consortium*, a probabilidade cumulativa de resultados falso-positivos, após dez episódios de rastreamento mamográfico, situa-se em torno de 58% a 77% (FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011). Cerca de 25% dos cânceres de mama escapam ao rastreamento (ASHBECK et al., 2007), por dois motivos: não visualização de imagem suspeita presente no exame e ocorrência de câncer de crescimento rápido, com comportamento agressivo e maior letalidade.

## **Discussão**

Desde a década de 1980 observamos que o tratamento do câncer de mama ganhou novo arsenal (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d; BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE/INCA, 2004; EISEN et al., 2014). Ao invés de quimioterapia apenas com os antracíclicos, os taxanos foram adicionados ao esquema. Em 1995 surgiu a terapia hormonal (EARLY BREAST CANCER TRIALIST'S COLLABORATIVE GROUP, 2005) com o tamoxifen e, nas mulheres na pós-menopausa, utilizando os inibidores da enzima aromatase. Para bloquear a produção do estrogênio surgiram os análogos do hormônio indutor da secreção do hormônio luteinizante (LHRH). Para tratar os tumores HER2+, o trastuzumab e, finalmente, uma droga com propriedades anti-angiogênicas – o befacizumab.

A compreensão do câncer como uma doença sistêmica trouxe consigo avanços nos tratamentos e, simultaneamente, um entendimento da menor possibilidade de cura cirúrgica da doença (BENJAMIN, 2014). Assim, o ganho trazido pelas novas técnicas cirúrgicas foi no sentido de permitir menor mutilação das mamas, tórax e axilas, e também maior acurácia na localização de linfonodos acometidos e, conseqüentemente, um melhor estadiamento locorregional da doença.

A maior precisão na localização da doença – que permitiu melhor cobertura da área afetada, os avanços técnicos da anatomia patológica – como a possibilidade de investigar um número maior de cortes, e a menor dose de radiação emitida sobre os tecidos saudáveis, acrescentaram eficiência ao tratamento radioterápico. Metanálise realizada pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EFFECT of radiotherapy..., 2014) analisou 22 estudos. Em um subgrupo de 1314 mulheres que apresentaram entre 1 a 3 linfonodos acometidos, a redução da mortalidade observada foi de 20% (RR:0,80;IC95%:0,67-0,95). Por fim, naquele com 4 ou mais nodos, composto por 1772 mulheres, a redução observada foi menor, de 13%, mas com o intervalo de confiança muito próximo ao valor da não associação (RR:0,87;IC95%:0,77-0,99).

A administração de quatro ciclos de taxanos ao término do esquema antracíclico reduziu a mortalidade em 14% (RR:0,86;IC95%:0,82-0,90) quando comparado ao tratamento baseado apenas no esquema de antraciclinas (EARLY BREAST CANCER TRIALIST'S COLLABORATIVE GROUP, 2005).

O uso do tamoxifen, durante 5 anos, no tratamento dos casos onde os receptores do estrogênio eram presentes (ER+), seguindo o esquema poliquimioterápico com as antraciclinas, acrescentou uma redução de 31% no risco residual de morte específica (EARLY BREAST CANCER TRIALIST'S COLLABORATIVE GROUP, 2005). Seu uso por 10 anos determinou ainda maior redução da mortalidade específica - de 31% para 48% (RR:0,52;IC95%:0,40-0,68) (DAVIES et al., 2013). A terapia hormonal com inibidores da aromatase resultou em pequenos ganhos – cerca de 1% na redução da mortalidade - quando comparados ao tamoxifen. A diferença entre os dois esquemas se referem mais às peculiaridades da gênese do estrogênio na pré e na pós-menopausa, ao seu bloqueio e aos consequentes efeitos colaterais (DOWSETT et al., 2009).

O trastuzumabe determina toxicidade miocárdica relevante, e por enquanto, a literatura tem observado redução da recorrência e aumento da sobrevida, mas ainda sem dados sobre a redução da mortalidade (MATES et al., 2015; LEWIS, 2007).

Dada a complexidade da doença e a diversidade do arsenal terapêutico, é difícil afirmar se os benefícios trazidos pelas novas terapias superam os ganhos que foram observados no tratamento da doença subclínica. O que se sabe é que nos últimos 40 anos a sobrevida em cinco anos do câncer de mama vem aumentando, chegando a 85% nos países desenvolvidos, e a 60% nos países em desenvolvimento (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE/ INCA, 2014). E que a maior parte desse ganho de efetividade, como visto acima, parece ser decorrente da introdução da terapia hormonal.

O grupo de alto risco para o câncer de mama em decorrência de sua constituição genética é uma minoria populacional. Em consequência, a despeito da grande força de associação entre a presença de mutação genética e a doença, mesmo que a maioria desse grupo adoeça, isso corresponderá apenas a uma pequena parte do total de doentes. Estima-se que 5 a 10% do total dos cânceres de mama resultem diretamente de mutação hereditária dos genes BRCA1 e BRCA2 (AMERICAN CANCER SOCIETY, s/d). Menos de 15% das mulheres com câncer de mama tem ou teve um membro da família com a doença.

Embora a ressonância nuclear magnética seja apresentada como forma de vigilância para mulheres com risco muito aumentado de desenvolver câncer de mama, e seu uso no rastreamento de mulheres com risco padrão venha se popularizando na prática clínica (ELMORE; KRAMER, 2014), não existe qualquer evidência de que sua adoção resulte em redução da mortalidade (NELSON et al., 2009). O único tipo de evidência existente para respaldar o uso da ultrassonografia como método de rastreamento do câncer de mama são estudos observacionais, propensos a diversos tipos de vieses e sem resultados válidos sobre a eficácia desse método de rastreamento (BRODERSEN et al., 2010).

A publicação das Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama (BRASIL, INCA, 2015) constituiu grande avanço nas políticas públicas de combate e prevenção da doença. Entretanto, sua implantação não acontece sem contratempos. Em 2010 (GADELHA; MARTINS, 2011), no SUS, foram realizadas 3.037.415 mamografias bilaterais, sendo que apenas 461.818 destes foram exames com propósito de diagnóstico e de seguimento. Auditoria realizada pelo DENASUS (Departamento Nacional de Auditoria do SUS) (ANDRADE, 2014) constatou que 15% dos 1.514 mamógrafos estão sem uso por apresentarem defeito, ou por estarem ainda guardados na caixa; 150 equipamentos funcionavam sem a presença de um médico radiologista, 89 não tinham um técnico em radiologia e 343 não passaram pela manutenção adequada.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013), 70% das mamografias realizadas na rede pública não apresentam boa qualidade. Considerando-se o total de mamografias realizadas na rede pública no Brasil, em 2012, a realização de biópsia por agulha grossa e de biópsia cirúrgica foi inferior a 15% da demanda esperada.

Já na segunda década do século XXI, é hora de mobilização tanto pelo direito a informações mais claras e completas sobre os possíveis benefícios e malefícios decorrentes do processo de rastreamento do câncer de mama, quanto pela realização de novos ensaios clínicos que investiguem a efetividade atual dessa estratégia. Se o tratamento associado à doença em fase subclínica não mantiver sua maior efetividade, então os recursos consumidos pelo programa nacional de rastreamento de câncer de mama no país poderiam, de outra forma, ser direcionados para a ampliação da cobertura do diagnóstico e do tratamento da doença em sua fase clínica inicial. Essa discussão é necessária para uma eventual transição paradigmática.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Learn about cancer: breast cancer*. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/index>>. Acesso em 15 jun. 2015.

ANDRADE, S. A. F. *Câncer de mama: um problema de Saúde Pública*. Revista Unilus Ensino e Pesquisa, v. 11, n. 23, p. 70-77, 2014.

ASHBECK, E. L. et al. *Benign Breast Biopsy Diagnosis and Subsequent Risk of Breast Cancer*. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., v. 16, p. 467-472, 2007.

BENJAMIN, D. J. *The efficacy of surgical treatment of cancer – 20 years later*. Medical Hypothesis, v. 82, p. 412-420, 2014.

BERAL, V. et al. *The number of women who would need to be screened regularly by mammography to prevent one death from breast cancer*. J. Med. Screen., v. 18, p. 210–212, 2011.

BRASIL, INCA. *Controle do câncer de mama, 2004*. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_controle\\_cancer\\_mama/conceito\\_magnitude](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/conceito_magnitude)>. Acesso em 26 nov. de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA, 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em 22 jun. 2015.

BRASIL, INCA. *Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil, 2015*. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro\\_deteccao\\_precoce\\_final.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf)>. Acesso em 26 nov. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer – INCA. *Controle do câncer de mama – documento de consenso, 2004*. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/publicacoes/consensointegra.pdf>>. Acesso em 29 nov. 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde /Secretaria de Atenção à Saúde. *Nota Técnica conjunta (CGAPDC/DAET/SAS/MS & CPV/INCA/SAS/MS), 2013*.

BRODERSEN, J.; JORGENSEN, K. J.; GOTZSCHE, P. C. *The benefits and harms of screening for cancer with a focus on breast screening*. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, v. 120, n. 3, p. 89-94, 2010.

DAVIES, C. et al. *Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial*. Lancet, v. 381, p. 805–816, 2013.

DOWSETT, M. et al. *Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen*. J. Clin. Oncol., v. 28, p. 509-518, 2009.

EARLY Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials.* *Lancet*, v. 365, p. 1687-1717, 2005.

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). *EFFECT of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10 - year recurrence and 20 year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials.* *Lancet*, v.383, p. 2127-2135, 2014.

EISEN, A. et al. *Optimal systematic therapy for early female breast cancer.* Program in Evidence-Based Care Evidence-Based Series, n. 1. Toronto: Cancer Care Ontario, 2014.

ELMORE, J. G.; KRAMER, B. S. *Breast cancer screening: toward informed decisions.* *JAMA*, v. 311, n. 13, p. 1298, 2014.

FITZPATRICK-LEWIS, D et al. *Breast cancer screening.* Hamilton: McMaster University, 2011.

GADELHA, M. I. P.; MARTINS, S. J. *Condicionantes socioeconômicos e geográficos do acesso à mamografia no Brasil, 2003- 2008 – comentários interpretativos.* *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 16, n. 9, p. 3668-3669, 2011.

GØTZSCHE, P. C.; JØRGENSEN, K. J. *Screening for breast cancer with mammography.* *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 6, p.1-81, 2013. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.

LEE, B. L. et al. *Breast cancer in Brazil: present status and future goals.* *Lancet*, v. 13, p. e95-102, 2013.

LEWIS, J. P. *An interpretation of the EBCTCG Data.* *The Oncologist*, v. 12, p. 505–509, 2007.

MARMOT, M. et al. *The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review.* *Lancet*, v. 380, p. 1778-86, 2012.

MATES, M. et al. *Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline.* *Curr. Oncol.*, v. 22, S1, p. 114-122, 2015.

NELSON, H. D. et al. *Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the US Preventive Services Task Force.* Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2009.

RAFFLE, A.; GRAY, M. *Screening: evidence and practice.* New York: Oxford University Press, 2007.

SILVA, G. A. *O aumento de acesso à mamografia e os desafios para a política de controle do câncer de mama no Brasil.* *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 16, n. 9, p. 3665-3666, 2011..

WELCH, G. H.; BLACK, W. C. *Overdiagnosis in cancer.* *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 102, p. 605-613, 2010.

WILSON, J. M. G.; JUNGNER, G. *Principles and Practice of Screening for Disease*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer, 2012. *Breast cancer: estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. Disponível em: < <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>>. Acesso em 15 jun. 2015.