



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Arn Migowski Rocha dos Santos

**Riscos e benefícios do rastreamento mamográfico no Brasil**

Rio de Janeiro

2018

Arn Migowski Rocha dos Santos

**Riscos e benefícios do rastreamento mamográfico no Brasil**

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: Política, Planejamento e Administração em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Nadanovsky

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

S237r Santos, Arn Migowski Rocha dos  
Riscos e benefícios do rastreamento mamográfico no Brasil / Arn  
Migowski Rocha dos Santos. – 2018.  
189 f.

Orientador: Cid Manso de Mello Vianna.  
Coorientador: Paulo Nadanovsky.

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

1. Neoplasias da mama – Teses. 2. Detecção precoce de câncer – Teses.  
3. Programas de rastreamento – Teses. 4. Mamografia – Teses. 5.  
Mortalidade – Teses. 6. Tábuas de vida – Teses. 7. Uso excessivo de  
produtos e serviços de saúde – Teses. 8. Radioterapia adjuvante – Teses. 8.  
Mastectomia – Teses. 9. Neoplasias induzidas por radiação – Teses. 10.  
Doenças cardiovasculares – Teses. I. Vianna, Cid Manso de Mello. II.  
Nadanovsky, Paulo. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto  
de Medicina Social. IV. Título.

CDU 616-006.6:616-071

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

---

Assinatura

---

Data

Arn Migowski Rocha dos Santos

**Riscos e benefícios do rastreamento mamográfico no Brasil**

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: Política, Planejamento e Administração em Saúde.

Aprovada em 28 de maio de 2018.

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Nadanovsky

Instituto de Medicina Social - UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna (Orientador)

Instituto de Medicina Social - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Gulnar Azevedo e Silva

Instituto de Medicina Social - UERJ

---

Prof. Dr. José Bines

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Teresa Bustamante Teixeira

Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Ronir Raggio Luiz

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2018

## **DEDICATÓRIA**

A UERJ, onde ingressei há pouco mais de 20 anos na graduação em medicina e onde defendi minha dissertação de mestrado há pouco mais de 10 anos, pelo seu papel fundamental na minha formação profissional.

A Deus, fonte de minha vida, entusiasmo e inspiração.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores Cid Manso de Mello Vianna e Paulo Nadanovsky, pela ousadia de desbravarem comigo os caminhos pouco explorados necessários para respondermos às perguntas de pesquisa da tese.

À minha esposa Christine e às minhas filhas Emma e Olga, por todo o amor e por compreenderem minha ausência por quinze horas diárias e os incontáveis fins de semana, feirados e dias de férias que passei em casa trabalhando na tese. A alegria de ter vocês comigo me ajudou a superar todos os percalços que surgiram ao longo desses últimos quatro anos.

Aos meus pais Jorge e Lucia, aos meus irmãos Monique e Igor, aos meus cunhados Matteo e Thelma, e às minhas afilhadas Nicole e Júlia, pelo apoio, presença, amizade e carinho que me fortaleceram nessa jornada.

À Regina Maria de Aquino Xavier por suas sugestões e, principalmente, pelo incentivo e apoio, sem os quais a tese não teria sido possível.

Aos professores Evandro Freire Coutinho, José Bines e Ronir Raggio Luiz pelas sugestões na banca de qualificação e às professoras Gulnar Azevedo e Silva e Maria Teresa Bustamante Teixeira por sua participação na banca de defesa.

A Anthony B. Miller, pesquisador principal do *Canadian National Breast Screening Study*, pela gentileza de responder aos meus questionamentos sobre esse ensaio clínico.

A Peter C. Gøtzsche, da *Cochrane Collaboration*, pelo interesse demonstrado pela tese e em contribuir com os desdobramentos do trabalho.

A Leandro Okamoto da Silva, pelas orientações imprescindíveis para que eu pudesse usar o método de interpolação de dados demográficos.

A Vitor Manuel Pereira Azevedo, Maria Beatriz Kneipp Dias, Mônica de Assis, Liz Almeida e Moysés Szklo, por terem concordado com minha decisão por ingressar no doutorado, a Beatriz Cordeiro Jardim pelo auxílio na formatação final do documento e a todos os amigos do INC e do INCA.

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

*Albert Einstein*

## RESUMO

SANTOS, Arn Migowski Rocha dos. **Riscos e benefícios do rastreamento mamográfico no Brasil**. 2018. 189 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

As evidências sobre a redução da mortalidade geral com o rastreamento mamográfico são inconclusivas e até hoje nenhum estudo publicado abrangeu todos os danos reconhecidamente associados ao rastreamento para a avaliação do balanço entre riscos e benefícios dessa intervenção. Adicionalmente, os benefícios e riscos do rastreamento variam entre os estados brasileiros, mas essas diferenças nunca foram estudadas. O objetivo do estudo foi estimar os riscos e benefícios do rastreamento mamográfico no Brasil, em termos de óbitos evitados e causados pelo mesmo. Foram construídas 196 tábuas de vida para estimativas de benefícios e 13.440 para estimativas de danos do rastreamento no Brasil e para as 27 Unidades da Federação, para 5 diferentes protocolos de rastreamento mamográfico, com base em dados nacionais de 2012 a 2015. O risco cumulativo de morte por câncer de mama em cada coorte e a redução absoluta na mortalidade com o rastreamento foram calculados. Foram também estimados os danos associados ao rastreamento, incluindo número de falso-positivos, excesso de biópsias, números de casos de sobrediagnóstico e sobretratamento e mortes por: câncer de mama radioinduzido; por suicídio e cardiovascular associadas ao sobrediagnóstico; mortalidade cirúrgica; síndrome de Stewart-Treves e doença cardiovascular, câncer de pulmão, câncer de esôfago, tromboembolismo pulmonar e sarcoma de mama radioinduzidos pelo sobretratamento com radioterapia adjuvante. A análise de sensibilidade incluiu três cenários diferentes para cada protocolo de rastreamento, além de outras simulações adicionais. No cenário mais provável, a redução do risco absoluto de morte por câncer de mama com o rastreamento bienal de 50 a 69 anos no Brasil foi de 0,23% e, considerando os danos do rastreamento, o benefício líquido foi de 21,2 mortes evitadas por 10 mil convidadas para o rastreamento. O benefício absoluto do rastreamento e o benefício líquido do rastreamento na UF com pior resultado, chegam a ser três vezes e meia menores do que naquela com melhor resultado. O rastreamento anual de 40 a 49 anos provocou 1,2 óbitos por 10 mil convidadas para o rastreamento e, mesmo no cenário mais favorável para a eficácia, a diferença entre óbitos potencialmente evitados e causados foi de 1,48 por 10 mil convidadas, considerando os danos mais prováveis. Nessa faixa etária, a maior causa de óbitos foi a indução de câncer de mama radioinduzido pelas mamografias (70% do total), seguidas pelas doenças cardiovasculares associadas à radioterapia adjuvante (16%), as quais foram a principal causa na faixa de 50 a 69 anos (70% do total), seguidas pelo câncer de pulmão radioinduzido (13%). Os benefícios do rastreamento mamográfico são menores no Brasil – e especialmente nas regiões Norte e Nordeste - do que em países europeus. Para reduzir os danos do rastreamento mamográfico no Brasil, e assegurar que o balanço entre riscos e benefícios seja provavelmente favorável, as principais medidas que devem ser adotadas são incentivos para adesão às diretrizes oficiais de faixa etária e população-alvo; a instituição de decisão informada e compartilhada antes da solicitação de rastreamento; implementação de programas nacionais de qualidade em mamografia e de qualidade em radioterapia, além da cessação do tabagismo em pacientes que se submetem à radioterapia adjuvante.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama. Detecção Precoce de Câncer. Programas de Rastreamento. Mamografia. Mortalidade. Tábuas de vida. Sobrediagnóstico. Radioterapia Adjuvante. Mastectomia. Neoplasias Induzidas por Radiação. Doenças Cardiovasculares

## ABSTRACT

SANTOS, Arn Migowski Rocha dos. **Risks and benefits of breast cancer screening in Brazil**. 2018. 189 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Evidence on the reduction of overall mortality with mammographic screening is inconclusive and to date no published study has covered all known harms associated with screening to assess the balance between risks and benefits of such intervention. In addition, the benefits and risks of screening vary across Brazilian states, but these differences have never been studied. The aim of the study was to estimate the risks and benefits of mammography screening in Brazil, in terms of deaths avoided and caused by screening. 196 life tables were constructed for benefit estimates and 13,440 for estimates of screening harms in Brazil and for the 27 Federative Units, for 5 different mammographic screening protocols, based on nationwide data from 2012 to 2015. The cumulative risk of cancer death was calculated in each cohort as well the absolute reduction in mortality with screening. Harms associated with screening were also estimated, including number of false positives, excess biopsies, overdiagnosis, overtreatment, and deaths due to: radio-induced breast cancer; suicides and cardiovascular diseases associated with overdiagnosis; surgical mortality; Stewart-Treves syndrome and cardiovascular disease, lung cancer, esophageal cancer, pulmonary thromboembolism and radio-induced breast sarcoma by overtreatment with adjuvant radiotherapy. The sensitivity analysis included three different scenarios for each screening protocol, in addition to additional simulations. In the most probable scenario, the reduction of the absolute risk of death from breast cancer with the biennial screening of 50 to 69 years in Brazil was 0.23% and, considering the screening harms, the net benefit was 21.2 deaths prevented by 10,000 invited to screening. The absolute benefit of the screening and the net benefit of the screening in the Federation Unit with the worst result, are three and a half times smaller than the one with the best result. The annual screening from 40 to 49 years resulted in 1.2 deaths per 10,000 invited to the screening, and even in the most favorable scenario, the difference between potentially avoided and caused deaths was 1.48 per 10,000 invited considering the most probable harms. In this age group, the greatest cause of death was breast cancers induced by mammograms (70% of the total), followed by cardiovascular diseases associated with adjuvant radiotherapy (16%), which were the main cause in the 50-69 years group (70% of the total), followed by radio-induced lung cancer (13%). The benefits of mammographic screening are lower in Brazil - and especially in the North and Northeast regions of the country - than in European countries. To reduce the harms of mammographic screening in Brazil, and to ensure that the balance between risks and benefits is likely to be favorable, the main measures that should be adopted are incentives for adherence to the official guidelines of the age group and target population; the institution of informed and shared decision prior to the request for screening; implementation of national quality programs for mammography and radiotherapy, and cessation of smoking in patients undergoing adjuvant radiotherapy.

Keywords: Breast Neoplasms. Cancer Early Detection. Mass Screening. Mammography. Mortality. Life Tables. Overdiagnosis. Adjuvant Radiotherapy. Mastectomy. Radiation-Induced Neoplasms. Cardiovascular Diseases

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Características dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico.....	20
Quadro 2 -	Síntese dos modelos sobre indução de câncer de mama pela radiação ionizante das mamografias.....	25
Quadro 3 -	Estimativas de sobrediagnóstico nos ensaios clínicos de Malmö I e CNBSS I e II, incluindo cânceres invasivos e <i>in situ</i> .....	35
Quadro 4 -	Recomendações do Ministério da Saúde para rastreamento do câncer de mama com mamografia.....	49
Quadro 5 -	Principais fontes de informação para os desfechos utilizados nos modelos.....	62
Quadro 6 -	Benefícios e danos do rastreamento mamográfico no caso base, para 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento com mamografia por 10 anos, de acordo com faixa etária e periodicidade.....	87
Quadro 7 -	Benefícios e danos do rastreamento mamográfico no caso base, para 2 mil mulheres convidadas para o rastreamento com mamografia por 10 anos, de acordo com faixa etária e periodicidade.....	87

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Taxas de Detecção de Câncer no rastreamento mamográfico em estudos brasileiros.....	71
Tabela 2 -	Parâmetros oriundos da literatura utilizados para estimação dos benefícios do rastreamento nos modelos.....	81
Tabela 3 -	Parâmetros oriundos da literatura utilizados para estimação dos danos do rastreamento nos modelos.....	81
Tabela 4 -	Taxas de Detecção de Câncer por faixa etária.....	84
Tabela 5 -	Comparação da efetividade do rastreamento mamográfico entre Brasil e Reino Unido.....	85
Tabela 6 -	Comparação da efetividade do rastreamento mamográfico entre Brasil e os ensaios clínicos randomizados, 10 mil mulheres por 10 anos.....	85
Tabela 7 -	Efetividade do rastreamento de acordo com população-alvo e cenário.....	86
Tabela 8 -	Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 40 a 49 anos, estimativas para o Brasil, 2012.....	88
Tabela 9 -	Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento bianal de 50 a 59 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 50 a 59 anos, estimativas para o Brasil, 2012	89
Tabela 10 -	Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento bianal de 60 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 60 a 69 anos, estimativas para o Brasil, 2012.....	90
Tabela 11 -	Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 50 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico, estimativas para o Brasil, 2012.....	91

Tabela 12 -	Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos, seguido pelo rastreamento bienal de 50 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico, estimativas para o Brasil, 2012.....	92
Tabela 13 -	Percentual de causas de óbito associadas ao rastreamento anual de 40 a 49 anos.....	93
Tabela 14 -	Percentual de causas de óbito associadas ao rastreamento bienal de 50 a 59 anos.....	94
Tabela 15 -	Percentual de causas de óbito associadas ao rastreamento bienal de 60 a 69 anos.....	95
Tabela 16 -	Percentual de causas de óbito associadas ao rastreamento bienal de 50 a 69 anos.....	96
Tabela 17 -	Percentual de causas de óbito associadas ao rastreamento anual de 40 a 49 anos, seguido de rastreamento bienal de 50 a 69 anos	97
Tabela 18 -	Estimativas do número de óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento por 10 mil mulheres rastreadas no período, por Unidade da Federação.....	98
Tabela 19 -	Estimativas do número de óbitos causados pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos por 10 mil mulheres rastreadas no período, por Unidade da Federação.....	99
Tabela 20 -	Estimativas do número de óbitos causados pelo rastreamento bienal de 50 a 69 anos por 10 mil mulheres rastreadas no período, por Unidade da Federação.....	100
Tabela 21 -	Benefício líquido do rastreamento mamográfico por Unidade da Federação (em número de óbitos por câncer de mama evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento por 10 mil mulheres rastreadas no período).....	101
Tabela 22 -	Número de óbitos por câncer radioinduzido por número de mulheres rastreadas, tipo de mamografia e protocolo de rastreamento.....	102
Tabela 23 -	Número de óbitos por câncer radioinduzido por número de mulheres rastreadas, tipo de mamografia e protocolo de	

rastreamento, considerando a radiação adicional oriunda da  
investigação diagnóstica de casos falso-positivos..... 103

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Acre
AL	Alagoas
AM	Amazonas
AP	Amapá
BA	Bahia
BI-RADS	<i>Breast Imaging-Reporting and Data System</i>
BCSC	<i>Breast Cancer Surveillance Consortium</i>
BRCA	<i>Breast Cancer Gene</i>
CDIS	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
CE	Ceará
CID 10	Classificação Internacional de Doenças, décima edição
CMF	Ciclofosfamida, Metotrexato e 5-Fluorouracil
CNBCSS	<i>Canadian National Breast Cancer Screening Study</i>
CR	<i>Computed Radiology</i>
CTFPHC	<i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i>
DF	Distrito Federal
ECM	Exame Clínico das Mamas
ERR	<i>Excess Rate Ratios</i>
ES	Espírito Santo
EUA	Estados Unidos da América
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
GO	Goiás
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
Gy	Gray
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor - type 2</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
MA	Maranhão

MG	Minas Gerais
MS	Mato Grosso do Sul
MT	Mato Grosso
NHS	<i>National Health Service</i>
NNS	<i>Number Needed to invite to Screening</i>
PA	Pará
PB	Paraíba
PE	Pernambuco
PI	Piauí
PNAD	Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílios
RRA	Redução do Risco Absoluto ou redução absoluta do risco
RJ	Rio de Janeiro
RN	Rio Grande do Norte
RS	Rio Grande do Sul
RO	Rondônia
RR	Risco Relativo
SC	Santa Catarina
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SISMAMA	Sistema de Informação do Câncer de Mama
SE	Sergipe
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
UF	Unidade da Federação
UK	<i>United Kingdom</i>
USPSTF	<i>United States Preventive Service Task Force</i>
TNM	Classificação para estadiamento de tumores malignos
TDC	Taxa de Detecção de Câncer
TEC	Taxa de Eventos no grupo Controle
TEE	Taxa de Eventos no grupo Experimental
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TO	Tocantins
VMAT	<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
1	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	57
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	60
2.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	60
2.2	<b>Objetivos Específicos</b> .....	60
3	<b>MÉTODOS</b> .....	62
3.1	<b>Efetividade do rastreamento do câncer de mama</b> .....	64
3.2	<b>Danos associados ao rastreamento</b> .....	68
3.2.1	<u>Mortes por cânceres de mama radioinduzidos pelas mamografias..</u>	69
3.2.2	<u>Cálculo do sobrediagnóstico</u> .....	70
3.2.3	<u>Mortes por suicídio após o sobrediagnóstico</u> .....	72
3.2.4	<u>Mortes cardiovasculares após o sobrediagnóstico</u> .....	73
3.2.5	<u>Excesso de mastectomias e mortes associadas</u> .....	73
3.2.6	<u>Excesso de radioterapia adjuvante e mortes associadas</u> .....	74
3.2.7	<u>Falso-positivos</u> .....	76
3.2.8	<u>Excesso de biópsias</u> .....	77
3.3	<b>Análises de sensibilidade</b> .....	77
3.4	<b>Particularidades dos cálculos por UF</b> .....	81
4	<b>RESULTADOS</b> .....	84
4.1	<b>Resultados para o Brasil</b> .....	84
4.2	<b>Resultados por Unidade da Federação</b> .....	97
4.3	<b>Análises de sensibilidade adicionais</b> .....	102
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	104
5.1	<b>Vantagens da abordagem adotada</b> .....	104
5.2	<b>Efetividade do rastreamento mamográfico no Brasil</b> .....	106
5.3	<b>Morte cânceres radioinduzidos pelas mamografias</b> .....	111
5.4	<b>Número de falso-positivos</b> .....	117
5.5	<b>Excesso de biópsias</b> .....	118
5.6	<b>Estimativas de sobrediagnóstico</b> .....	119

5.7	<b>Danos associados diretamente ao sobrediagnóstico.....</b>	126
5.8	<b>Sobretratamento com cirurgia.....</b>	130
5.9	<b>Sobretratamento com radioterapia.....</b>	131
5.10	<b>Sobretratamento com hormônioterapia.....</b>	137
5.11	<b>Sobretratamento com quimioterapia.....</b>	138
5.12	<b>Sobretratamento com trastuzumabe.....</b>	139
5.13	<b>Benefício líquido do rastreamento por Unidade da Federação..</b>	140
5.14	<b>Limitações e perspectivas futuras.....</b>	142
	<b>CONCLUSÃO.....</b>	147
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	150
	<b>Apêndice A – Apresentação.....</b>	169
	<b>Apêndice B – Estratégia de busca inicial.....</b>	171
	<b>Apêndice C – Códigos da classificação internacional de doenças (CID 10) utilizados para óbitos cardiovasculares em até 4 semanas após o sobrediagnóstico de câncer de mama.....</b>	172
	<b>Apêndice D – Códigos da classificação internacional de doenças (CID 10) utilizados para óbitos cardiovasculares após sobretratamento com radioterapia adjuvante no melhor cenário.....</b>	175
	<b>Apêndice E – Exemplo de tabela de vida criada para fins de cálculo da efetividade do rastreamento bienal de 50 a 69 anos, Brasil, 2012.....</b>	177
	<b>Apêndice F – Estimativas sobre danos do sobretratamento com mastectomia por 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento mamográfico no período de 10 anos, Brasil 2012.....</b>	178
	<b>Apêndice G – Óbitos causados e evitados pelo rastreamento mamográfico por UF, 2012 a 2015.....</b>	179

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é atualmente o tipo mais incidente na população feminina mundial e brasileira, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma, e uma das principais causas de morte por câncer (INCA, 2017). Na América Central e do Sul, as mais altas taxas de incidência e mortalidade são observadas na Argentina, Brasil e Uruguai (Di Sibio A et al, 2016).

Para o ano de 2018, o Instituto Nacional de Câncer estimou 59.700 casos novos da doença, com risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2017). Em 2014, o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) registrou 14.622 casos de óbitos em mulheres por câncer de mama, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres no Brasil. Nas últimas três décadas a mortalidade por este tipo de câncer aumentou nas cinco macrorregiões brasileiras (Azevedo e Silva G et al, 2011). Este aumento pode ser decorrente, em parte, do aumento da incidência devido a uma maior exposição das mulheres a fatores de risco consequentes do processo de urbanização e de mudanças no estilo de vida (Porter P, 2008) agravados pelo envelhecimento populacional que ocorreu no Brasil de forma intensa (Victora CG et al, 2011). No Brasil, embora tenha havido em geral aumento de incidência nas últimas décadas, ainda persiste uma grande heterogeneidade na distribuição de casos novos e mortes por câncer de mama, com as maiores taxas ocorrendo nas Regiões Sul e Sudeste, e as menores taxas nas Regiões Norte e Nordeste (INCA, 2017; INCA, 2014).

A elevada magnitude do câncer de mama e suas diferenças regionais podem ser explicadas em grande parte por duas dimensões: sua multicausalidade e sua heterogeneidade clínica. A denominação câncer de mama abrange um conjunto heterogêneo de neoplasias malignas, que se expressam tanto do ponto de vista morfológico, quanto no seu comportamento biológico e clínico. Embora vários tipos de câncer possam ocorrer na mama, tais como linfomas, sarcomas e melanomas, o tipo mais comum é o adenocarcinoma mamário, a tal ponto que a expressão “câncer de mama” geralmente é adotada como sinônimo de adenocarcinoma de mama. Contudo, mesmo restringindo a este tipo histológico, como será o caso do presente texto, o câncer de mama permanece como uma doença muito heterogênea.

No momento do diagnóstico o câncer de mama pode ser invasivo ou *in situ*. O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é a forma mais comum de neoplasia *in situ* da mama e cerca de 90% dos adenocarcinomas de mama invasivos são carcinomas ductais, seguidos pelo carcinoma lobular invasivo, com cerca de dez por cento dos casos (Dossus L et al, 2015). No

início da década atual também foi consolidada uma classificação relacionada ao padrão de expressão gênica, definindo subtipos moleculares de câncer de mama cujos principais são Luminal A (30 a 40% dos casos), luminal B (20 a 30% dos casos), Superexpressor de *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) (15 a 20% dos casos) e Basaloide (15 a 20% dos casos) (Barros ACSD, 2015; Prat A et al, 2015).

Outra classificação importante é a derivada da imuno-histoquímica, cujos principais marcadores são a positividade ou negatividade para receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e HER2, sendo classificados como triplo-negativos, os tumores negativos para esses três marcadores. Convenientemente, existe uma boa correspondência entre os subtipos moleculares e imuno-histoquímicos, sendo que cerca de 80% dos triplo-negativos são basalóides e cerca de 70% dos basalóides são triplo-negativos (Barros ACSD, 2015). A classificação imuno-histoquímica tem implicação prática na definição terapêutica na prática clínica, uma vez que a expressão de receptores de estrogênio e progesterona identifica pacientes que se beneficiarão de hormonioterapia adjuvante, enquanto que positividade para HER2 identifica àquelas que terão melhores resultados com terapia-alvo usando trastuzumabe.

Apesar dessa evolução, muito da história natural do câncer de mama permanece ainda por ser explicada e é constante a busca por novos marcadores prognósticos (Sparano JA et al, 2015). Toda essa heterogeneidade clínica é um desafio não só para a definição terapêutica, mas também para a definição de estratégias de detecção precoce.

Como o câncer de mama é uma doença multifatorial e muitos de seus determinantes são de difícil controle, tais como o envelhecimento populacional e fatores ligados à vida reprodutiva das mulheres, as estratégias populacionais de controle da doença geralmente focam mais em sua detecção precoce do que em prevenção primária. Contudo, há margem para ações populacionais para prevenção primária do câncer de mama.

A prevenção primária tem a vantagem de reduzir a incidência do câncer de mama e por consequência a mortalidade decorrente dessa neoplasia. Existem diversos fatores de risco para câncer de mama já reconhecidos e passíveis de controle. Entre esses fatores de risco modificáveis estão a terapia de reposição hormonal, a obesidade, o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo e o sedentarismo (Rojas K, Stuckey A, 2016). A obesidade está associada especificamente ao câncer de mama pós-menopausa (Hiatt RA et al, 2018). O uso

de anticoncepcionais orais também parece aumentar o risco, embora os resultados na literatura sejam controversos (Rojas K, Stuckey A, 2016).

Fatores relacionados à vida reprodutiva, também aparentemente apresentam um papel relevante no risco de câncer de mama. Nulíparas e primíparas com mais de 30 anos têm maior risco de desenvolver câncer de mama do que mulheres com prole e esse risco diminui de acordo com o número de partos a termo (Rojas K, Stuckey A, 2016). Já o aleitamento materno é fator de proteção com efeito independente com relação à paridade, efeito este que aumenta com a duração do aleitamento e implicado na redução da incidência de subtipos de câncer de mama de pior prognóstico (triplo negativo).

Exposições ambientais e ocupacionais também estão aparentemente implicadas no processo de multicausalidade associado à carcinogênese do câncer de mama. Os chamados disruptores hormonais como o pesticida diclorodifeniltricloroetano (DDT) e o bisfenol A (BPA) muito usado na composição de plásticos e vernizes, parecem estar associados ao aumento de risco de desenvolvimento de câncer de mama (Rochefort H, 2017). Poluição atmosférica e exposição ocupacional a solventes também aparentemente aumentam o risco (Rodgers KM et al, 2018; Hiatt RA et al 2018)

A exposição à radiação ionizante é outro fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de câncer de mama. Entre as diversas exposições de origem médica descritas, a radioterapia supradiaphragmática antes dos 36 anos de idade para tratamento de linfoma de Hodgkin está associada ao maior risco (Swerdlow AJ et al, 2012). A própria radioterapia adjuvante utilizada para tratamento do câncer de mama também está associada ao aumento de risco de desenvolvimento de novo câncer primário de mama contralateral e ipsilateral (Clarke M et al, 2005). Exames diagnósticos que utilizam radiação ionizante também estão potencialmente implicados no aumento de risco de câncer de mama, tais como a tomografia computadorizada e até mesmo a mamografia, apesar de suas baixas doses de radiação.

Mais de 99% da população feminina, não é considerada como de alto risco para o desenvolvimento de câncer de mama (Price P et al, 2015). Além disso, entre 90 e 95% dos casos de câncer são esporádicos, ou seja, não relacionados claramente à hereditariedade.

Embora relativamente pouco comum, a predisposição hereditária pode estar associada a alto risco individual de desenvolvimento de câncer de mama. As situações de alto risco correspondem a um risco cumulativo vital de desenvolvimento de câncer de mama maior do

que 30% e se aplicam a mulheres com história de radioterapia supradiaphragmática antes dos 36 anos de idade para tratamento de linfoma de Hodgkin (Swerdlow AJ, et al 2012) e a mulheres com forte predisposição hereditária para câncer mamário. As mutações genéticas mais comuns associadas ao alto risco são as dos genes BRCA 1 e 2 (síndrome de câncer de mama e ovário hereditários), que representam de 70 a 80% dos casos (Mitchell RN et al, 2017), seguidas por TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) e PTEN (síndrome de Cowden) (Rojas K, Stuckey A, 2016). É importante ressaltar que a existência de histórico familiar de câncer não representa a presença de síndromes de câncer familiar na maioria dos casos.

Em um estudo de casos de câncer de mama selecionados aleatoriamente em unidades de saúde no Rio de Janeiro, 2,3% das mulheres apresentaram mutação nos genes BRCA 1 ou 2 (Gomes, 2007). Existem diversas ferramentas para triagem inicial para classificar mulheres como tendo provável alto risco familiar (NICE, 2017; Nelson HD, 2013), incluindo uma ferramenta validada no sul do Brasil (Ashton-Prolla P et al, 2009). Geralmente os critérios considerados são história familiar de câncer de mama ou ovário em parentes de primeiro grau, casos de câncer de mama antes dos 50 anos, caso de câncer de mama e ovário em um mesmo familiar, câncer de mama bilateral, caso de câncer de mama em homem e ancestralidade judaica asquenaze (NICE, 2017; Nelson HD et al, 2013; Ashton-Prolla P et al, 2009).

Em contraste com a possibilidade de prevenção primária por meio do controle dos fatores de risco hormonais, ambientais, ocupacionais e de estilo de vida, as intervenções médicas para prevenção primária como quimioprofilaxia e as chamadas cirurgias profiláticas (mastectomia bilateral profilática e ooforectomia) são opções aceitáveis apenas para grupos de alto risco de desenvolvimento de câncer de mama. Mesmo nesses casos, essas intervenções só devem ser realizadas diante de um processo de decisão compartilhada, levando-se em conta também os riscos individuais de complicações tais como eventos tromboembólicos, câncer de endométrio ou acidente vascular encefálico (USPSTF, 2016a).

A detecção precoce é uma forma de prevenção secundária que visa à identificação do câncer em estágios iniciais, onde o prognóstico após o tratamento é melhor. Detecção precoce não é o mesmo que prevenção primária, que significa evitar a ocorrência/ incidência da doença como ocorre com as estratégias voltadas para a redução da exposição a fatores de risco. Embora muitos grupos de *advocacy* e até mesmo estudos publicados na literatura científica apresentem o rastreamento como prevenção do câncer de mama, os métodos existentes para a detecção precoce desta neoplasia não são capazes de reduzir sua incidência,

ao contrário do que ocorre no caso do rastreamento dos cânceres do colo do útero e colorretal (Migowski A, 2016b).

### **Estratégias de detecção precoce do câncer de mama**

Classicamente, fatores clínicos e patológicos tais como tamanho do tumor, grau de diferenciação e número de linfonodos com metástase, ou existência de metástases a distância se consolidaram como os mais importantes fatores prognósticos e determinantes do protocolo de tratamento a ser adotado (Sparano JA et al, 2015), tendo como destaque o processo de estadiamento pela classificação TNM (acrônimo para tumor, linfonodo e metástase à distância). Esses fatores prognósticos clássicos foram um grande impulso para busca de estratégias de detecção precoce deste câncer a partir de meados do século XX, de forma que o mesmo não progredisse com aumento do tumor, invasão de linfonodos e metástases para órgãos distantes, o que em tese se refletiria em um melhor prognóstico e possibilidade de tratamentos mais conservadores.

Existem duas estratégias distintas de detecção precoce: diagnóstico precoce e rastreamento (WHO, 2017). O Diagnóstico Precoce é uma estratégia de detecção precoce que visa identificar indivíduos com sinais e sintomas iniciais de determinada doença. O rastreamento é uma estratégia de detecção precoce baseada na realização de testes relativamente simples em indivíduos sem sinais e sintomas suspeitos da doença em questão, com o intuito de identificar casos ainda em sua fase pré-clínica (assintomática).

Enquanto o rastreamento refere-se à aplicação de testes em pessoas assintomáticas, diagnóstico precoce refere-se às estratégias destinadas a mulheres com sinais e sintomas sugestivos de câncer de mama (WHO, 2017). Por vezes as estratégias de diagnóstico precoce são chamadas na literatura de língua inglesa de *downstaging*, uma vez que um dos seus objetivos é reduzir o estágio de apresentação do câncer, possibilitando um melhor prognóstico.

Existem evidências que atrasos de mais de três meses entre o começo dos sintomas e o início do tratamento do câncer de mama resultam em uma diminuição média de 5% no tempo de sobrevivência das pacientes (Richards MA et al, 1999). A ênfase exagerada apenas em rastreamento presente em algumas diretrizes clínicas, parte da falsa premissa que com uma ampla cobertura do rastreamento mamográfico, os casos sintomáticos iriam praticamente

desaparecer, o que não se mostrou ser uma realidade mesmo em países com programas nacionais de rastreamento bem consolidados (Richards MA et al, 1999).

As estratégias de diagnóstico precoce devem ser formadas pelo tripé: população alerta para sinais e sintomas suspeitos de câncer; profissionais de saúde também alertas para sinais e sintomas suspeitos de câncer e capacitados para avaliação dos casos suspeitos; e serviços de saúde preparados para garantir a confirmação diagnóstica oportuna, com qualidade, garantia da integralidade e continuidade da assistência em toda a linha de cuidado (WHO, 2017). A primeira dessas estratégias é a chamada estratégia de conscientização (ou *breast awareness*). Ela é baseada na promoção de autoconhecimento a respeito das características das próprias mamas em diferentes fases da vida. Reconhece o que é normal e habitual para cada mulher e quais são os achados suspeitos de câncer de mama, visando agilizar e qualificar a procura pelo serviço de saúde (O'Mahony M et al, 2017).

A segunda estratégia pode ser operacionalizada pela identificação de sinais e sintomas suspeitos na atenção primária e encaminhamento prioritário para confirmação diagnóstica por meio de regulação clínica. Dessa forma busca-se estabelecer um fluxo de encaminhamento para a atenção secundária que evite reconsultas em casos de forte suspeita clínica de câncer de mama (McCain S et al, 2011).

A terceira estratégia pode ser operacionalizada por meio de confirmação diagnóstica em um único serviço ou única etapa. Ela visa diminuir o tempo entre as diversas etapas da confirmação diagnóstica dos casos sintomáticos até a definição final do diagnóstico, incluindo avaliação clínica, por imagem e histológica (Dey P et al, 2002).

A Organização Mundial de Saúde estima que, em geral, com estratégias de diagnóstico precoce é possível atingir redução de mortalidade mais rapidamente do que com estratégias de rastreamento (WHO, 2017). Além disso, as estratégias de diagnóstico precoce têm a vantagem de serem mais eficientes, por serem voltadas para população com sinais e sintomas suspeitos que possui maior probabilidade de confirmar o diagnóstico de câncer do que a população em geral submetida ao rastreamento.

Mesmo em países com programas de rastreamento com grande cobertura, como o Reino Unido, mais de 75% das pacientes com câncer de mama apresentam-se inicialmente com sinais e sintomas (Richards MA et al, 1999). No programa de rastreamento mamográfico da Finlândia, mesmo entre a população convidada para o rastreamento, apenas pouco mais de 50% dos casos de câncer de mama são detectados pelo rastreamento e esse número seria ainda

menor, considerando que 25% não apresentam significância clínica (Sarkeala T et al 2014). As principais explicações são a existência de casos com resultados falso-negativos no rastreamento, cânceres de intervalo, não adesão ao rastreamento e casos de câncer fora da população-alvo. Sendo assim, mesmo em países que adotem o rastreamento mamográfico, as estratégias de diagnóstico precoce devem complementá-lo.

### **Rastreamento com mamografia**

Ainda que na década de 1960, nos Estados Unidos, o surgimento dos primeiros mamógrafos comercialmente viáveis tenha provocado um grande entusiasmo com a possibilidade de detectar precocemente casos de câncer de mama assintomático, era preciso confirmar cientificamente sua eficácia na redução da mortalidade. Entre 1963 e 1993, 14 ensaios clínicos – com diferentes níveis de qualidade – foram iniciados em seis países (Suécia, Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Escócia e Singapura) para avaliar a eficácia do rastreamento mamográfico.

As características de cada um desses ensaios clínicos estão descritas no quadro 1. Alguns desses ensaios clínicos indicaram a existência de eficácia do rastreamento mamográfico na redução da mortalidade por câncer de mama e consolidaram a mamografia como o método de eleição para o rastreamento do câncer de mama em países de alta e média renda. Nos últimos 30 anos, diversos países publicaram diretrizes clínicas indicando o rastreamento mamográfico, especialmente na faixa etária de 50 a 69 anos, e muitos programas de rastreamento organizado foram implementados, principalmente na Europa (National Cancer Institute, 2012; Giordano L *et al.*, 2012).

Quadro 1- Características dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico

Nome do Ensaio Clínico	Local onde foi realizado	Ano de início	População-alvo	Periodicidade	Intervenção
Health Insurance Plan (HIP) trial	New York (EUA)	1963	40 a 64 anos	anual	MMG + ECM
Malmö mammography screening trial I	Malmö (Suécia)	1976	45 a 69 anos	18 - 24 meses	MMG
Malmö mammography screening trial II		1978			
Two-County trial	Kopparberg e Östergötland (Suécia)	1977	40 a 74	40-49 anos: em média 24 meses. 50-59 anos: em média 33 meses	MMG + AEM
Edinburgh trial	Edinburgh (Escócia)	1978	45 a 64 anos	anual	MMG + ECM
Canadian National Breast Screening Study I	Províncias de Nova Scotia, Quebec, Ontario, Manitoba, Alberta e British Columbia (Canadá)	1980	40 a 49 anos	anual	MMG + ECM + ensino do AEM
Canadian National Breast Screening Study II			50 a 59 anos		MMG + ECM + ensino do AEM
Stockholm trial	Stockholm (Suécia)	1981	40 a 64 anos	24 ou 28 meses	MMG
Göteborg trial	Göteborg (Suécia)	1982	39 a 59 anos	18 meses	MMG
UK age trial	23 centros na Inglaterra, País de Gales e Escócia	1991	40 a 48 anos	anual	MMG

Legenda: MMG: mamografia; ECM: exame clínico da mama; AEM: autoexame das mamas. Fonte: Fitzpatrick-Lewis et al. (2011), Gøtzsche e Jørgensen (2014); Leung et al. (2002); Nelson (2009b).

Nos últimos anos, cresceu o debate no meio acadêmico a respeito da validade dos resultados de eficácia e do balanço entre os possíveis benefícios (redução da mortalidade) e danos (sobrediagnóstico, sobretratamento, exames falso-positivos e falso-negativos e exposição à radiação ionizante) associados ao rastreamento mamográfico (Gøtzsche et al; 2000; Elmore JG, Kramer BS; 2014; Kalager M et al, 2014).

Diante deste cenário, diversos outros métodos têm sido propostos para o rastreamento, como o ensino do autoexame, o exame clínico das mamas feito por profissional de saúde e outros exames de imagem tais como ultrassonografia, ressonância nuclear magnética, autoexame, exame clínico das mamas, termografia e tomossíntese mamárias. Contudo, além de também trazerem riscos, esses métodos ainda não apresentam comprovação de eficácia no rastreamento (Siu AL et al, USPSTF, 2016; Migowski A, Dias MBK, 2015). Dessa forma a mamografia se mantém como método de escolha para o rastreamento do câncer de mama.

Portanto, é essencial avaliar os possíveis vieses na avaliação da eficácia e o balanço entre riscos e possíveis benefícios dessa intervenção.

## **Danos à saúde associados ao rastreamento com mamografia**

Embora o rastreamento mamográfico esteja associado a uma série de riscos, tais como possíveis danos à saúde relacionados ao sobrediagnóstico, ao sobretratamento, aos resultados falso-positivos e à radiação ionizante cumulativa oriunda dos próprios exames de rastreamento, esses danos ainda têm sido pouco estudados. A seguir, cada um desses possíveis danos será abordado detalhadamente.

### **Danos associados diretamente às mamografias de rastreamento**

Alguns dos riscos associados ao rastreamento mamográfico estão ligados diretamente à realização das mamografias de rastreio e por isso incidem sobre todas as mulheres rastreadas. Destes riscos, os mais importantes são os resultados falso-positivos e o risco de indução de câncer de mama pela radiação ionizante dos próprios exames de mamografia.

#### *Exames falso-positivos*

O dano mais comum do rastreamento mamográfico é o resultado falso-positivo, cuja probabilidade cumulativa de ocorrência após dez etapas de rastreamento varia de 58% a 77%, segundo dados dos EUA (Fitzpatrick-Lewis D et al, 2011). 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). Segundo a *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF), a probabilidade cumulativa de ocorrência após dez anos de rastreamento é de 61% quando a periodicidade do rastreamento é anual e de 42% quando a periodicidade é bienal (Nelson HD et al, 2016c). A proporção de resultados falso-positivos depende ainda da prevalência do câncer de mama na população rastreada, sendo maior em populações com menor prevalência.

Conforme os dados do *Breast Cancer Surveillance Consortium*, consolidados na revisão da USPSTF em uma única rodada de rastreamento, o número de resultados falso-positivos em cada rodada de rastreamento em mil mulheres rastreadas foi de 98, 87, 79 e 69, respectivamente, nas faixas etárias de 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e 70 a 79 anos. O número de mamografias de rastreamento, exames de imagem adicionais e biópsias para a detecção de um caso adicional de câncer de mama invasivo também foi maior na faixa etária de 40 a 49 anos, decrescendo com o aumento da idade (Nelson HD et al., 2009a). Os autores dessa revisão comentam que esses resultados devem estar subestimados. Dados mais recentes desse mesmo consórcio indicam que a probabilidade cumulativa de resultado falso-positivo, após 10

mamografias de rastreamento, seria de 61,3% aos 40 anos e de 49,7% se o rastreamento fosse iniciado aos 66 anos (Pace, Keating, 2014).

Os resultados falso-positivos no rastreamento mamográfico podem levar a realização de novos exames de imagem ou biópsias. De forma simplificada, os resultados de mamografias de rastreamento podem ser classificados como BI-RADS (*Breast Imaging-Reporting and Data System*) 0, 1, 2, 3, 4 e 5. Nos casos de BI-RADS 1 e 2, respectivamente não há alterações no exame ou há achados característicos de benignidade. Nesses dois casos a conduta é a continuidade do rastreamento na periodicidade padrão. No BI-RADS 3, os achados são classificados como provavelmente benignos, mas o protocolo geralmente é de seguimento com repetição da mamografia em 6 meses. No BI-RADS 0, os achados necessitam de avaliação adicional com novos exames de imagem, podendo ser novas mamografias com incidências adicionais ou manobras, ultrassonografias ou ressonância nuclear magnética. Nesses casos BI-RADS 0 é possível caracterizar o resultado falso-positivo, quando não há diagnóstico de câncer mesmo um ano após a mamografia de rastreamento alterada. Os resultados BI-RADS 4 e 5, nas mamografias de rastreamento, representam indicação de biópsia.

Segundo o *Harvard Pilgrim Health Care Study*, o risco cumulativo de resultados falso-positivos, na faixa etária de 40 a 49 anos, foi de 30% no rastreamento bienal e de 56% no rastreamento anual (Armstrong K et al, 2007). Nesse estudo, 89% dos resultados falso-positivos resultaram em exames de imagem adicionais e 20% em biópsias adicionais (Armstrong K et al, 2007).

Em um estudo no Reino Unido, das mulheres com resultado falso-positivo em uma etapa de rastreamento, 69% foram submetidas a exames de imagem adicionais (geralmente mamografia e ultrassonografia) e 31% foram submetidas a biópsias desnecessárias, sendo *core biopsy* em 97,7% dos casos e biópsia cirúrgica com anestesia geral em 2,3% dos casos (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, 2012).

Outro estudo estima que, nos Estados Unidos, 19% das mulheres realizam biópsias após dez mamografias de rastreamento (Gøtzsche; Jørgensen, 2014). A realização de mamografias adicionais após resultados falso-positivos no rastreamento aumenta a exposição cumulativa à radiação ionizante, enquanto a realização de biópsias desnecessárias implica em risco relacionado às possíveis complicações desses procedimentos.

Outro risco reconhecidamente associado aos resultados falso-positivos no rastreamento é o impacto psicológico de tais resultados. Os impactos psicológicos desses resultados podem persistir por anos, mesmo após o diagnóstico de câncer ser descartado (Gøtzsche; Jørgensen, 2014). Uma revisão sistemática sobre o tema, concluiu que em mulheres com risco padrão de desenvolvimento de câncer de mama, o impacto psicológico de um resultado falso-positivo no rastreamento mamográfico pode durar até três anos. Segundo esta mesma revisão, a gravidade da angústia experimentada pelas mulheres, varia de acordo com o grau de invasividade da investigação diagnóstica subsequente (Bond M et al, 2013).

#### *Indução de câncer de mama pela radiação ionizante dos exames de mamografia*

Nenhum estudo mediu diretamente a associação entre o rastreamento mamográfico e a indução de câncer pela radiação (Fitzpatrick-Lewis et al., 2011). A maior parte dos dados disponíveis são extrapolações a partir de exposições agudas a doses mais altas de radiação ionizante (Hendrick RE, 2010). Contudo, existem também evidências de excesso de risco de câncer com exposição a doses fracionadas de radiação tão baixas quanto 50mGy (Berrington De González A, Reeves G, 2005). O risco de radioindução de câncer é considerado linear de acordo com a dose e considera-se que não há ponto de corte inferior com uma dose mínima em que não há risco de radioindução (Berrington De González A, Reeves G, 2005). Não há evidências que a exposição cumulativa a doses fracionadas, como ocorre no rastreamento mamográfico, diminua o risco de indução de câncer de mama quando comparada a exposição aguda a doses mais altas (Berrington De González A, Reeves G, 2005)

O número estimado de mortes por câncer radioinduzido associado ao rastreamento trienal, em uma modelagem com dados do Reino Unido, foi de 11 por 100 mil mulheres rastreadas na faixa etária de 50 a 59 anos, e de quatro por 100 mil, na faixa etária de 60 a 69 anos (Berrington De González A, Reeves G, 2005). A introdução de rastreamento anual na faixa etária de 40 a 49 acrescentaria mais 50 mortes por câncer radioinduzido, por 100 mil mulheres rastreadas (Berrington De González A, Reeves G, 2005).

Em outra simulação, o número de mortes por câncer radioinduzido por 100 mil mulheres rastreadas foi de 7,6 no rastreamento anual, na faixa etária de 40 a 49 anos, e de 1,6 no rastreamento bienal, na faixa etária de 50 a 59 anos (Yaffe MJ, Mainprize JG, 2011). Um único episódio de rastreamento em 100 mil mulheres com 40 anos induziria oito cânceres de mama, ao passo que em 100 mil mulheres de 55 anos, o número de cânceres radioinduzidos seria de 2,5 (Yaffe MJ, Mainprize JG, 2011).

O quadro 2 apresenta uma síntese dos resultados dos principais modelos publicados sobre o tema, incluindo os adotados pelas últimas versões das diretrizes de rastreamento mamográfico da *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (CTFPHC) (Fitzpatrick-Lewis D et al, 2011; Hendrick RE, 2010) e da USPSTF (Nelson HD et al, 2016c; Miglioretti DL et al, 2016). Como uma das principais fontes de variação das estimativas de número de óbitos por câncer radioinduzido na literatura está no cálculo da mortalidade a partir dos casos incidentes estimados, foi calculada a razão incidência-mortalidade para todos os modelos (quadro 2).

Quadro 2 - Síntese dos modelos sobre indução de câncer de mama pela radiação ionizante das mamografias

Protocolo	País	Casos de câncer de mama Induzidos por 10 mil mulheres	Número médio de óbitos por Câncer de mama induzido por 10 mil mulheres	Razão Incidência-Mortalidade	Dose de radiação (mGy) por episódio de Rastreamento	Exames Adicionais Após Falso-positivo	Fonte
40-70 anos, bienal	Brasil	6,41	0,76	11,83	6,61	não	Corrêa, 2012
50-70 anos, bienal	Brasil	2,30	0,23	10,08	6,61	não	Corrêa, 2012
40-70 anos, bienal	Brasil	4,15	0,49	11,82	4,28	não	Corrêa, 2012
50-70 anos, bienal	Brasil	1,49	0,15	10,07	4,28	não	Corrêa, 2012
40-80 anos, anual	EUA	7,20	2,00	27,78	3,7	não	Hendrick, 2010
50-80 anos, anual	EUA	3,10	1,00	32,26	3,7	não	Hendrick, 2010
40-80 anos, anual	EUA	9,10	2,50	27,47	4,7	não	Hendrick, 2010
50-80 anos, anual	EUA	4,00	1,20	30,00	4,7	não	Hendrick, 2010
40-49 anos, anual	Canadá	5,90	0,76	12,88	3,7	não	Yaffe, 2011
50-59 anos, anual	Canadá	2,66	0,31	11,65	3,7	não	Yaffe, 2011
50-59 anos, bienal	Canadá	1,39	0,16	11,51	3,7	não	Yaffe, 2011
40-49 anos, anual + 50-59 anos, bienal	Canadá	7,26	0,92	12,67	3,7	não	Yaffe, 2011
40-49 anos, anual	RU	ND	5,00	ND	4,5	não	Berrington, 2005
50-59 anos, trienal	RU	ND	1,10	ND	4,5	não	Berrington, 2005
60-69 anos, trienal	RU	ND	0,40	ND	4,5	não	Berrington, 2005
40-49 anos, anual + 50-74 anos, bienal	EUA	10,10	1,80	17,82	4,8	sim	Miglioretti, 2016
50-74 anos, bienal	EUA	2,80	0,50	17,86	4,8	sim	Miglioretti, 2016
40-49 anos, anual + 50-74 anos, bienal*	EUA	18,90	3,30	17,46	4,8	sim	Miglioretti, 2016
50-74 anos, bienal*	EUA	5,70	1,00	17,54	4,8	sim	Miglioretti, 2016

\*Estimativas para mamas volumosas

Legenda: EUA = Estados Unidos da América; RU = Reino Unido; ND = Não Disponível

Fonte: Elaboração própria

## Sobrediagnóstico

Pela magnitude em que ocorre e pelas consequências para a saúde das mulheres, o sobretratamento de cânceres sobrediagnosticados sem significância clínica é o dano mais importante associado ao rastreamento mamográfico (Marmot MG et al, 2012). O sobrediagnóstico do câncer de mama é o diagnóstico de casos de câncer de mama que nunca

iriam se manifestar clinicamente caso não fossem detectados pelos exames feitos em mulheres assintomáticas, como ocorre com as mamografias de rotina. Podem ser ainda cânceres que não evoluíram ou cânceres que evoluíram muito lentamente a ponto de não se manifestarem clinicamente durante a vida da mulher caso (Etzioni R et al, 2013).

O sobrediagnóstico ocorre após a confirmação histológica do diagnóstico de câncer de mama. Esses casos de câncer são chamados também de pseudocânceres, muito embora tenham os critérios histopatológicos de adenocarcinoma de mama. Por isso também são chamados por alguns de “câncer histológico”. O termo “pseudocâncer” não é muito adequado, pois na prática clínica não é possível afirmar com certeza se determinado caso de câncer de mama é ou não sobrediagnóstico. O sobrediagnóstico também é chamado de pseudodoença, por não corresponder a uma entidade clínica que causaria morbidade e mortalidade, na ausência de intervenção médica desencadeada pelo rastreamento mamográfico.

Esse fenômeno envolve ainda características biológicas do próprio tumor – muitas ainda não conhecidas pela ciência – que refletem em um comportamento não progressivo ou pouco agressivo e características das mulheres, como idade no momento do rastreamento e comorbidades. Estas últimas determinam maior possibilidade de óbito por outras causas não relacionadas ao câncer de mama detectado por meio do rastreamento.

As pesquisas atuais sobre o tema indicam que o sobrediagnóstico inclui casos de câncer *in situ* e de câncer invasivo e não apenas o primeiro como se pensava no passado em função de seu bom prognóstico. No senso comum, imaginava-se que os casos de câncer de mama invasivo sempre evoluíram clinicamente. Hoje esta concepção está em cheque. Estima-se que os cânceres invasivos corresponderiam a mais da metade de todos os casos de sobrediagnóstico com o rastreamento mamográfico e que cerca de 20% de todos os cânceres invasivos de mama detectados nos EUA nas últimas três décadas seriam sobrediagnóstico (Bleyer A; Welch HG, 2012).

Embora o sobrediagnóstico seja um fenômeno comprovado empiricamente, não é possível saber, com certeza, se um caso de câncer de mama descoberto no rastreamento é ou não sobrediagnóstico. Isso ocorre em função da natureza contrafactual do sobrediagnóstico. Sabe-se que muitos casos de câncer não teriam sido diagnosticados caso o rastreamento não tivesse sido realizado, mas do ponto de vista individual não é possível afirmar, com certeza, se um paciente é ou não um caso de sobrediagnóstico. Por isso esses casos são geralmente tratados com as modalidades vigentes de terapia oncológica, gerando o problema do

sobretratamento. Como os cânceres detectados no rastreamento possuem em geral um melhor prognóstico, mesmo quando comparados a casos detectados clinicamente com fatores prognósticos semelhantes, aumenta a probabilidade do sobretratamento (Zahl PH et al, 2004; Joensuu H et al, 2004). O sobretratamento não decorre de um problema de diagnóstico, como ocorre com os casos falso-positivos no rastreamento, mas sim de uma limitação do estado da arte do conhecimento sobre o prognóstico, ou seja, do desconhecimento sobre a história natural de todo o espectro de condições rotuladas atualmente como “câncer de mama”.

Tradicionalmente, se acreditava que o aumento de casos de câncer associados à introdução do rastreamento mamográfico devia-se ao tempo de antecipação da data do diagnóstico (*lead time*) introduzido pela prática do rastreamento. O racional dessa teoria é que esses casos detectados precocemente em fase assintomática, ou pré-clínica, iriam se manifestar clinicamente mais tarde caso sua detecção não tivesse sido antecipada pelo rastreamento.

Esperava-se que com o tempo ocorresse redução na incidência de câncer de mama em mulheres mais idosas, em magnitude equivalente ao aumento observado por ocasião da realização do rastreamento nas mulheres mais jovens. Dessa forma, cânceres detectados em estágio inicial em mulheres mais jovens deixariam de se manifestar mais tardiamente com apresentação metastática, o que melhoraria o prognóstico e reduziria a mortalidade.

Essa hipótese é conhecida como paradigma Halstediano. Desenvolvido pelo cirurgião norte-americano do século XIX, William Stewart Halsted, essa teoria baseia-se no conceito de que um caso de câncer se origina de um único local, cresce nesse local e com o tempo migra para linfonodos e depois se dissemina para órgãos distantes (Welch HG et al, 2015). Essa teoria foi de grande importância para o entendimento da história natural do câncer e é uma das bases, por exemplo, da classificação de estadiamento de câncer. Contudo, ela não é capaz de explicar toda a heterogeneidade do comportamento biológico do câncer de mama e suas hipóteses não se verificaram nem no seguimento dos ensaios clínicos randomizados de rastreamento mamográfico, nem em estudos observacionais nos países com ampla difusão desse rastreamento.

Na década passada começaram a surgir evidências que fortaleciam a hipótese de que a explicação para esse aumento de incidência não poderia ser o tempo de antecipação, mas sim o excesso de diagnóstico de casos de câncer que não progrediriam ou que o fariam tão

lentamente que não causariam sintomas ou morte em vida (as mulheres morreriam por outras causas competitivas), ou seja, sobrediagnóstico.

Em 2004, Zahl e Andersen publicaram a hipótese de que muitos casos de câncer de mama regressariam espontaneamente, desafiando *status quo* da compreensão da história natural da doença (Zahl PH et al 2004). Uma das bases dessa teoria são evidências de que a regressão espontânea de casos de carcinoma ductal *in situ* é relativamente comum e existem casos documentados do mesmo fenômeno em câncer de mama invasivo (Joensuu H et al, 2004). É provável que essa regressão seja mais comum em casos subclínicos detectados em fase assintomática, em função da seleção de casos com melhor prognóstico por meio do rastreamento periódico (Joensuu H et al, 2004).

A maior evidência da existência de sobrediagnóstico associado ao rastreamento mamográfico foi justamente o aumento exponencial de casos de câncer localizado observado em diversos países após a introdução do rastreamento mamográfico, sem que houvesse uma posterior compensação com uma diminuição proporcional dos casos diagnosticados em estádios avançados. Nos Estados Unidos, por exemplo, 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 GM et al., 2002).

#### *Magnitude do sobrediagnóstico com o rastreamento mamográfico*

Embora a definição de sobrediagnóstico e sua existência no rastreamento mamográfico sejam praticamente consensuais na comunidade científica internacional, sua real magnitude ainda é alvo de controvérsias (Myers ER et al, 2015). Um dos motivos para variação é o desenho de estudo que podem ser ensaios clínicos randomizados de rastreamento, estudos de modelagem e estudos observacionais.

Na literatura, as estimativas de tempo de antecipação (chamado em inglês de *lead time*) baseadas em modelagem variaram de dois a sete anos e, em tese, seria necessário longo período de seguimento para estimar sobrediagnóstico de forma que as mesmas fossem ajustadas por esses longos tempos de antecipação. Entretanto, existem diversas evidências de que esses estudos de modelagem superestimaram o *lead time* por terem ignorado o fenômeno de sobrediagnóstico e as causas de morte competitivas. Isso ocorre, pois na literatura os modelos que estimam *lead-time* assumem que todos os tumores progridem inexoravelmente, variando apenas a velocidade teórica de crescimento (Zahl PH et al, 2014). Por esse motivo deve-se evitar estimar a magnitude do sobrediagnóstico utilizando esse tipo de modelagem

para *lead time*. Em contraste, o *lead time* real, também chamado de *lead time* clínico, seria de apenas um ano. Esse *lead time* clínico pode ser inferido a partir da diferença de diâmetros dos tumores dos grupos de intervenção dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico, uma vez que um ano seria o tempo médio esperado de crescimento tumoral que explica essa diferença (Zahl PH et al, 2013).

Outra forma de inferir o *lead time* clínico é a análise de variações da incidência de câncer frente ao rastreamento. Como o rastreamento gera um tempo de antecipação (*lead time*) no diagnóstico de câncer, é esperado que haja uma redução da incidência de câncer de mama no intervalo entre duas etapas de rastreamento (câncer de intervalo), quando comparadas às incidências de base na ausência de rastreamento, pois a detecção de muitos casos teria sido antecipada.

Caso o *lead time* fosse longo, como o estimado por estudos de modelagem, essa redução de incidência de câncer de intervalo duraria por muitos anos, o que não é observado na prática. Ao contrário, estudos na Noruega e na Escócia demonstraram que a incidência de câncer de mama de intervalo volta aos patamares pré-rastreamento na mesma faixa etária, em apenas dois ou três anos após a última etapa de rastreamento (Zahl PH et al, 2013).

Da mesma forma, *lead times* longos implicariam em um declínio compensatório de incidência após a interrupção do rastreamento de magnitude equivalente ao aumento de incidência com o rastreamento, o que não ocorre na prática (Bleyer A; Welch HG 2012). A inclusão dos casos de sobrediagnóstico, nas estimativas de *lead time*, aumenta artificialmente sua estimativa em até 9 anos, dependendo da faixa etária estudada. Um período de seguimento de cinco anos após o término dos ensaios clínicos seria mais do que suficiente para estimar a proporção correta de sobrediagnóstico controlando para o tempo de antecipação e, ao mesmo tempo, evitando a diluição pela contaminação do grupo controle ao longo dos anos (Zahl PH et al, 2013). Todos esses problemas tornam os estudos de modelagem mais propensos a vieses nas estimativas de sobrediagnóstico.

A existência de grupo controle concorrente com alocação aleatória da intervenção é um grande trunfo dos ensaios clínicos com relação aos estudos observacionais na estimativa de sobrediagnóstico, uma vez que fornece a linha de base para a comparação do excesso de incidência de câncer (Etzioni R et al, 2013). A ausência de grupo controle faz que, nos estudos observacionais, seja necessário projetar qual seria a incidência na linha de base, usando, por exemplo, séries históricas de incidências de grupos etários não rastreados.

Usando-se dados de ensaios clínicos randomizados, as estimativas de sobrediagnóstico tendem a ser semelhantes se houver similaridade de faixa etária, periodicidade, adesão ao rastreamento, contaminação do grupo controle e forma de cálculo (Myers ER et al, 2015; Jacklyn G et al, 2016).

Periodicidades mais frequentes tendem a aumentar o sobrediagnóstico (Myers ER et al, 2015). Menor adesão ao rastreamento no grupo de intervenção tende a subestimar o sobrediagnóstico (Jacklyn G et al, 2016). Um exemplo mais extremo de baixa adesão é o *UK Age Trial*, o mais recente ensaio clínico de rastreamento mamográfico, no qual a taxa de adesão no grupo experimental foi de apenas 68% (Jacklyn G et al, 2016).

Outro problema é a contaminação do grupo controle. A existência de rastreamento mamográfico neste grupo, que pode ocorrer tanto no período do estudo, quanto no período de seguimento após o término dos ensaios clínicos e pode subestimar muito o sobrediagnóstico. A inclusão de todos os cânceres detectados em longos períodos de seguimento pode diluir as estimativas de sobrediagnóstico pela metade ou até mais (Zahl PH et al, 2013). Por isso, é relevante saber se os casos de câncer diagnosticados após o término do estudo foram contabilizados na estimativa de sobrediagnóstico e por quanto tempo, além de saber se houve oferta de rastreamento ao grupo controle após o término do estudo.

Em apenas três ensaios clínicos, o rastreamento mamográfico não foi oferecido ativamente ao grupo controle após o seu término: Malmö I e Canadian I e II (Jacklyn G et al, 2016), sendo que esses dois últimos são geralmente considerados como um único estudo com diferentes faixas etárias avaliadas, conhecidos pela sigla CNBCSS. No ensaio Malmö I, apenas a um subgrupo de mulheres do grupo controle com idades entre 55 a 69 anos não foi oferecido rastreamento após o período de intervenção (Marmot MG et al, 2012). Por isso, as únicas informações relevantes de sobrediagnóstico do estudo de Malmö são as dessa faixa etária. Mesmo tendo vantagens sobre os outros ensaios clínicos, é importante ressaltar que tanto o ensaio de Malmö quanto o canadense também sofreram com contaminação tanto durante o período de intervenção, quanto no período de seguimento após o término do estudo e que, portanto, as estimativas de sobrediagnóstico oriundas dos mesmos tendem a ser subestimadas (Gøtzsche PC, 2014). Além disso, a sensibilidade das mamografias aumentou desde a época em os ensaios clínicos de rastreamento começaram, o que provavelmente aumenta a subestimação do sobrediagnóstico com o uso dos dados destes ensaios clínicos.

Outra fonte importante e frequente de discrepância entre as estimativas de sobrediagnóstico é a fórmula utilizada para o cálculo. Diferenças de denominador são as principais causas nas discrepâncias nas estimativas de sobrediagnóstico publicadas na literatura (Zahl PH et al, 2013). Essas discrepâncias não representam uma inconsistência na literatura, mas sim divergências sobre a forma de cálculo utilizada. Dentre as opções usadas como denominador na literatura encontram-se:

1. Cânceres detectados apenas pelo rastreamento mamográfico (não palpáveis).
2. Todos os cânceres detectados durante o período de intervenção do ensaio clínico (incluindo aqueles detectados nas mamografias de rastreamento e os cânceres de intervalo)
3. Todos os cânceres de mama detectados durante o período de intervenção do ensaio clínico mais um período adicional de seguimento.
4. Todos os cânceres de mama detectados durante toda a vida das mulheres a partir da data do início do rastreamento no grupo experimental (ou de intervenção).

Esses cálculos podem ainda considerar apenas câncer invasivo ou também incluir carcinoma ductal *in situ*, o que aumenta as estimativas de sobrediagnóstico. A forma de cálculo pode gerar grandes discrepâncias nas estimativas de sobrediagnóstico, que são facilmente corrigidas. Isso fica evidente quando comparamos as estimativas de sobrediagnóstico dos ensaios clínicos Malmö I e CNBCSS, usando a mesma forma de cálculo (Baines CJ et al, 2016; Gøtzsche PC, 2006; Welch HG, 2006).

Um painel independente do Reino Unido, liderado pelo epidemiologista Michael Marmot, propôs o uso de dois métodos de cálculo distintos, ambos incluindo carcinoma ductal *in situ*. O primeiro usando como denominador todos os cânceres detectados durante o período de intervenção do ensaio clínico e o segundo usando como denominador todos os cânceres de mama detectados durante toda a vida das mulheres a partir da data do início do rastreamento no grupo experimental (Marmot MG et al, 2012).

Já Jacklyn e colaboradores, defendem o uso de todos os cânceres do grupo rastreado no denominador (Jacklyn G et al, 2016). Segundo esses autores, como os ensaios clínicos de rastreamento tiveram diferentes periodicidades entre as rodadas de rastreio (ex: CNBCSS I e II: 12 meses; Malmö I: 18–24 meses), seria importante considerar no denominador os cânceres de intervalo cuja frequência depende em parte da periodicidade do rastreamento.

Se por um lado, a inclusão de cânceres detectados anos após o término dos ensaios clínicos dilui o sobrediagnóstico, por outro lado, considerar apenas o período de vigência do

ensaio clínico pode superestimar a proporção de sobrediagnóstico, pois excluiria o efeito do *lead time*, ou seja, consideraria como cânceres em excesso (sobrediagnóstico) casos de câncer que tiveram apenas sua detecção antecipada. Esses casos não seriam sobrediagnóstico, mas surgiriam clinicamente algum tempo depois de terminado o período de intervenção do ensaio clínico. Por isso, é preciso definir um tempo máximo para a inclusão de casos novos de câncer para cálculo das estimativas de sobrediagnóstico. Para isso é preciso se estimar quanto em média seria o tempo de antecipação (chamado em inglês de *lead time*) provocado pelo rastreamento mamográfico e adicionar esse tempo de antecipação após o término do período de intervenção do ensaio clínico.

#### *Estimativas de sobrediagnóstico em estudos observacionais*

Estudos ecológicos e estudos de coorte bem conduzidos são considerados boas opções para a quantificação e o monitoramento do sobrediagnóstico (Carter JL et al, 2015). Diversos estudos observacionais publicados estimaram que a proporção de sobrediagnóstico varia entre 40 e 60%, muito embora parte desses casos possa ser explicada pelo aumento da incidência de câncer de mama associado à popularização da terapia de reposição hormonal durante os anos de 1990 (Gøtzsche PC, 2004). Sendo assim, essa variável precisa ser controlada nas análises (Bleyer A, Welch HG, 2012). Esse aparente aumento da proporção de sobredianóstico ao longo do tempo, pode também em parte estar relacionado à maior sensibilidade dos exames de mamografia mais recentes quando comparado aos usados na época dos ensaios clínicos de rastreamento (Zahl PH, Maehlen J, 2006).

Um estudo observacional, com dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), estimou que 31% de todos os casos de câncer, diagnosticados nos Estados Unidos durante as três últimas décadas em mulheres com 40 anos ou mais, corresponderam a sobrediagnóstico (Bleyer A, Welch HG, 2012). Essa proporção poderia ter aumentando para 45% com uma mudança de denominador, não considerando uma proporção de todos os casos de câncer de mama, mas apenas daqueles detectados no rastreamento (Gøtzsche PC, 2014). Dados desse mesmo país indicam que mulheres com carcinoma ductal *in situ* e aquelas com câncer invasivo detectado com menos de 1 cm têm uma sobrevida relativa em 10 anos de mais de 100%. Isso significa que elas possuem probabilidade de sobrevivência no longo prazo maior do que mulheres com a mesma idade da população em geral (Welch HG, 2016), o que é um indicativo de sobrediagnóstico e do viés do rastreamento saudável (semelhante ao viés do voluntário).

Um dos grandes desafios da estimação da magnitude do sobrediagnóstico em séries históricas é a grande disseminação da terapia hormonal que ocorreu durante os anos de 1990 e início da década passada. Por ser um reconhecido fator de risco para o câncer de mama pode causar confundimento em análises que tentem estabelecer uma relação de causalidade entre a disseminação do rastreamento mamográfico e aumentos na incidência de câncer de mama. No estudo de Bleyer e Welch, o excesso transitório de incidência de 1990 a 2005 foi removido das análises e mesmo assim o aumento de incidência foi exponencial e muito superior ao observado em outras faixas etárias geralmente não rastreadas (Bleyer A, Welch HG, 2012).

Um estudo observacional de base populacional avaliou o sobrediagnóstico no programa nacional de rastreamento holandês para mulheres entre 50 e 74 anos (Autier P et al, 2017). Os autores estimaram que para cada morte por câncer de mama evitada pelo rastreamento ocorrem 14 casos de sobrediagnóstico e que a proporção de sobrediagnóstico foi de 32% dentre os cânceres detectados nas mulheres convidadas para o rastreamento e 52% dos cânceres detectados no rastreamento (Autier P et al, 2017). Para realização desses cálculos, descontaram-se os casos de câncer que foram diagnosticados como *in situ* ou estadio I, mas evoluíram para estadiamento II a IV, já que nesses casos o rastreamento apenas introduziu um tempo de antecipação na data do diagnóstico e não sobrediagnóstico.

A Dinamarca apresenta um caso interessante em que o rastreamento foi introduzido apenas em parte do país por décadas, criando uma espécie de grupo controle natural. Nesse país a estimativa de sobrediagnóstico para o grupo rastreado (50-69 anos) foi de 33%, após ajuste, diminuindo o excesso de casos na população-alvo pela pequena queda de incidência ocorrida em mulheres com mais de 70 anos, ou seja, fora da população-alvo rastreada (Jørgensen KJ et al, 2009). O sobrediagnóstico no rastreamento da Dinamarca tende a ser menor do que nos EUA, pela faixa etária rastreada ser a de 50 a 69 anos, haver menor adesão, menor reconvocação por achados anormais e menores taxas de detecção de carcinoma ductal *in situ*. (Jørgensen KJ et al, 2009).

#### *Estimativas de sobrediagnóstico em ensaios clínicos randomizados*

Na revisão sistemática da Cochrane as estimativas de sobrediagnóstico foram (Gotszche PC et al, 2013):

1. 1,29 [IC 95%: 1,23 - 1,35], incluindo todos 7 ensaios clínicos selecionados. O que significa um aumento de 29% de sobrediagnóstico com o rastreamento.

2. 1,33 [IC 95%: 1,24 - 1,44], considerando apenas os casos detectados antes do rastreamento ser ativamente oferecido ao grupo controle em três ensaios clínicos. O que significa um aumento de 33% de sobrediagnóstico com o rastreamento. Essa é a estimativa defendida pelos autores da revisão Cochrane como sendo a mais fidedigna.

Os ensaios clínicos randomizados são, em geral, considerados a fonte mais confiável para estimação da magnitude do sobrediagnóstico (Lauby-Secretan B et al, 2015). É importante considerar que as estimativas de sobrediagnóstico e sobretratamento oriundas dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico tendem a subestimar a real magnitude desses fenômenos na prática clínica atual. Isso ocorre, porque, em geral, os ensaios clínicos utilizaram periodicidades maiores do que a anual, permitiram diversas formas de rastreamento nos grupos-controle (principalmente exame clínico das mamas) e usaram técnicas de rastreamento menos sensíveis do que as contemporâneas (Pace; Keating, 2014).

No *UK Age Trial*, por exemplo, aparentemente há pouco sobrediagnóstico se considerado o período de seguimento após o término do ensaio clínico, no qual o rastreamento mamográfico foi ativamente oferecido ao grupo controle, (Moss SM et al, 2015). Porém, com base na incidência de câncer no grupo controle no período de intervenção é possível inferir que a proporção de sobrediagnóstico foi de 35% (Autier P, 2015).

Conforme descrito anteriormente, os únicos três ensaios clínicos onde o grupo controle não foi convidado ativamente para o rastreamento foram o Malmö I, CNBCSS I e II, sendo os que possuem estimativa mais confiável de sobrediagnóstico (Marmot MG et al, 2012; Nelson HD et al, 2016a). As estimativas de sobrediagnóstico nesses três ensaios clínicos estão no quadro 3 a seguir.

Quadro 3 - Estimativas de sobrediagnóstico nos ensaios clínicos de Malmö I e CNBSS I e II, incluindo cânceres invasivos *e in situ*<sup>a</sup>.

	CNBCSS I*	CNBCSS II**	Malmö I***
Durante o estudo	37%	37%	25%
1 ano após o estudo	40%	38%	-
2 anos após o estudo	43%	34%	-
3 anos após o estudo	43%	30%	-
4 anos após o estudo	41%	26%	-
5 anos após o estudo	41%	25%	-
10 anos após o estudo	52%	14%	-
15 anos após o estudo	44%	14%	-
20 anos após o estudo	55%	16%	-
5 anos após o estudo <sup>b</sup>	100%	44%	-

a - O numerador é a diferença no número de cânceres no braço com mamografia, comparado com o grupo controle e o denominador é formado pelos cânceres detectados no rastreamento no braço com mamografia

b - Considerando apenas os cânceres detectados pelo rastreamento mamográfico

\*40-49 anos (fonte: Baines CJ, To T, Miller AB. Revised estimates of overdiagnosis from the Canadian National Breast Screening Study. *Prev Med.* 2016 Sep;90:66-71. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.06.033.)

\*\*50-59 anos (fonte: Baines CJ, To T, Miller AB. Revised estimates of overdiagnosis from the Canadian National Breast Screening Study. *Prev Med.* 2016 Sep;90:66-71. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.06.033.)

\*\*\*45-69 anos (fonte: Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Ramifications of screening for breast cancer: 1 in 4 cancers detected by mammography are pseudocancers. *BMJ.* 2006;332(7543):727)

### Sobretratamento

O sobretratamento é o maior dano consequente ao sobrediagnóstico, pois representa o tratamento oncológico de um caso de sobrediagnóstico. Dessa forma o sobretratamento, por definição, traz os riscos dessas terapias, sem oferecer benefícios como ocorreria em casos de relevância clínica. Assim como o sobrediagnóstico, o sobretratamento é contrafactual e por isso não é possível identificar, com certeza, as mulheres sobretratadas, o que naturalmente dificulta a estimativa de danos, como o aumento de mortalidade associado a ele.

Como não é possível identificar individualmente quais mulheres são vítimas do sobrediagnóstico, essas são quase sempre tratadas desnecessariamente (sobretratamento). Como elas são consideradas sobreviventes de câncer salvas pela mamografia, gera-se o fenômeno denominado paradoxo da popularidade do rastreamento (Migowski, 2012). Dessa forma, quase a totalidade dos casos de sobrediagnóstico recebe algum protocolo de tratamento

usado para carcinoma ductal *in situ* ou câncer invasivo localizado. Não há dúvida de que ser diagnosticada e receber tratamento para câncer sem necessidade é em si um desfecho extremamente desfavorável, pois além das possíveis complicações, altera desnecessariamente a vida emocional da mulher e de seus entes queridos. Contudo, estimar os danos à saúde causados pelo sobretratamento é uma tarefa difícil, pois da mesma forma que o sobrediagnóstico, o sobretratamento além de ser contrafactual, pode ser considerado um desfecho intermediário cujas repercussões diretas para a saúde das mulheres são pouco conhecidas, tanto em termos de qualidade de vida quanto em termos de aumento de morbidade e mortalidade.

O sobretratamento certamente está associado a danos à qualidade de vida das mulheres. Estima-se, por exemplo, que metade do total de mulheres sobrediagnosticadas sofrerá com dor crônica por toda a vida em função do sobretratamento (Gøtzsche; Jørgensen, 2014). Cada tipo de tratamento oncológico apresenta diferentes riscos, que no caso do sobretratamento não são contrabalançados pelos benefícios esperados.

Uma das evidências da existência de sobretratamento é o excesso de cirurgias nos grupos rastreados nos ensaios clínicos. Durante cerca de quarenta anos, a expectativa de médicos, gestores de saúde e pesquisadores era de que houvesse redução de mastectomias com o rastreamento mamográfico, em função da detecção de tumores impalpáveis. Contudo, ao contrário do que se esperava inicialmente, o excesso de cirurgias nas mulheres rastreadas nos ensaios clínicos não representou apenas a antecipação do diagnóstico, uma vez que persistiu após muitos anos de seguimento após a interrupção do rastreamento (Gøtzsche PC; Jørgensen KJ, 2014; Miller AB et al., 2014). Mais surpreendente ainda foi a comprovação de que não havia apenas aumento de cirurgias conservadoras, mas também de mastectomias. Segundo a metanálise de ensaios clínicos da *Cochrane Collaboration*, o excesso de mastectomias com rastreamento mamográfico é de aproximadamente 20% (Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, 2014). A explicação para esse fenômeno é o sobretratamento de casos de câncer de mama que nunca iriam se manifestar clinicamente, ou seja, casos de sobrediagnóstico.

O tratamento cirúrgico do câncer de mama detectado geralmente por meio de rastreamento mamográfico (estádios 0 ou I) pode ser feito por meio de mastectomia ou cirurgia conservadora. Atualmente, o tipo mais comum de mastectomia é a chamada mastectomia radical modificada, que compreende a retirada total da mama e o esvaziamento

axilar, podendo ser classificada como “mastectomia a Patey”, quando é preservado o músculo peitoral maior, ou “a Madden”, quando há preservação dos músculos peitorais (Brasil, 2018). Este tipo de mastectomia é uma evolução da mastectomia radical tradicional ou “mastectomia a Halsted”, que compreende a retirada da mama, dos músculos peitorais e o esvaziamento completo dos linfonodos axilares. As cirurgias parciais da mama são conhecidas também como conservadoras e recebem nomes variáveis, dependendo principalmente do volume mamário retirado, tais como quadrantectomia, segmentectomia, setorectomia, centralectomia, tumorectomia, o anglicismo lumpectomia, entre outros. As cirurgias conservadoras em casos de tumores invasivos com axilas clinicamente negativas de uma forma geral são acompanhadas pela técnica de linfonodo sentinela (Brasil, 2018).

Nas últimas três décadas, a radioterapia se consolidou como parte da terapia adjuvante em complemento às cirurgias conservadoras dos casos de câncer de mama localizado descobertos no rastreamento. No passado, a mastectomia era o tratamento de escolha nos casos de câncer de mama localizado e até mesmo nos casos de CDIS, mas quatro estudos randomizados conduzidos nas décadas de 1980 e 1990 mostraram significativa redução de risco de recidiva nos casos de CDIS, com o uso de lumpectomia seguida de radioterapia (Sgara Y et al, 2016). Já o aumento de sobrevida com a adição de radioterapia no tratamento do CDIS é mais controverso, tendo sido sugerido em estudo de coorte de base populacional (Sgara Y et al, 2016).

A revisão sistemática de ensaios clínicos de rastreamento mamográfico da Cochrane estimou um excesso estatisticamente significativo de 32% de tratamento com radioterapia no grupo rastreado com mamografia, com relação ao grupo controle (Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, 2014).

Embora tenham estimado a magnitude do sobretratamento, nenhuma das revisões sistemáticas sobre rastreamento mamográfico publicadas estimou os danos à saúde decorrentes desse excesso de tratamento. Para se estimar o impacto do sobretratamento na mortalidade é preciso avaliar os tipos de danos à saúde associados a cada modalidade de sobretratamento. A ausência de literatura científica sobre essa temática deve se explicar principalmente pela natureza contrafactual do sobrediagnóstico e sobretratamento. Dessa forma é necessário identificar os protocolos de tratamento mais compatíveis com casos de sobrediagnóstico e avaliar os danos à saúde decorrentes dos mesmos.

## **Eficácia do rastreamento com mamografia**

### **Vieses na avaliação da eficácia do rastreamento**

A avaliação da eficácia do rastreamento mamográfico é sujeita a diversos vieses (Jacklyn G et al, 2016). Ainda que seja um dos temas mais estudados da literatura médica e de saúde pública nos últimos 50 anos, continua sendo alvo de controvérsias no meio acadêmico, a despeito de sua grande popularidade na prática clínica.

Com importantes programas nacionais de rastreamento sendo implantados em diversos países europeus durante a década de 1980 e a publicação de uma metanálise dos ensaios clínicos suecos em 1993, demonstrando uma redução relativa de mortalidade por câncer de mama de 29%, a aceitação científica do rastreamento mamográfico atingiu o seu auge (Gøtzsche PC, Olsen O, 2000). No início da década passada, identificou-se diversos vieses na maior parte dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico, que poderiam ter superestimado as estimativas de efeito na redução da mortalidade por câncer de mama (Olsen O, Gøtzsche PC, 2001). Iniciou-se um longo período de controvérsias sobre o rastreamento que perdura até os dias atuais.

Alguns desses vieses envolviam o processo de randomização, incluindo geração da sequência aleatória, ocultação de alocação e evidências de desbalanço nos grupos de comparação na linha de base, comprometendo a comparabilidade entre grupos em alguns ensaios (Gøtzsche PC, Nielsen M, 2011). A maior parte dos ensaios também poderia ter sido afetada por viés na aferição do desfecho mortalidade por câncer de mama, devido à ausência de cegamento dos responsáveis pela aferição da *causa mortis* a respeito da alocação da intervenção (rastreamento). A presença de vieses em alguns desses estudos é também indicada pelo fato de que ensaios clínicos com importante contaminação e mais antigos tenham apresentado efeitos superestimados na redução da mortalidade. (Gøtzsche PC, Nielsen M, 2011). A forma de cálculo da medida de efeito da metanálise de ensaios Suecos, também parece ter superestimado o benefício do rastreamento mamográfico (Autier P et al, 2015).

O viés na estimativa de eficácia do rastreamento seria maior ainda se considerados estudos observacionais, pois os mesmos poderiam introduzir ainda outros vieses. Um exemplo é o viés do rastreado saudável, uma vez que quem aceita ser rastreado geralmente é mais saudável, mais atento à saúde e adere melhor às recomendações médicas. Existem evidências

de que quem aceita o rastreamento mamográfico tem menor risco de morrer por outras causas não relacionadas ao câncer de mama e nem ao rastreamento (Gordis L, 2013).

A possibilidade de viés na avaliação da eficácia do rastreamento é ainda maior, quando são usados desfechos diferentes da mortalidade, como o tempo de sobrevida, por exemplo, mesmo em ensaios clínicos (Jacklyn G et al, 2016; Migowski A, 2015). Os tumores de crescimento lento são mais facilmente detectados no rastreamento, mas pode não haver benefício em sua detecção precoce. Já nos cânceres mais agressivos, a detecção precoce com mamografia além de mais difícil pode não ser efetiva, em função da rápida taxa de crescimento e do potencial de gerar metástases em pouco tempo, mesmo quando os tumores primários são identificados ainda pequenos.

O aumento da detecção de câncer de mama com o rastreamento não resulta, necessariamente, em prolongamento real da vida das mulheres. Estima-se que apenas entre 5% e 10% das mulheres com câncer detectado pelo rastreamento mamográfico terão suas vidas prolongadas em função dessa detecção (Welch HG; Frankel BA, 2011). Esse percentual é ainda menor ou não existente em mulheres rastreadas antes dos 50 anos (Welch; Frankel BA, 2011). Esse fenômeno é explicado pela ausência de benefício real da antecipação da detecção do câncer ou pela existência de sobrediagnóstico.

As formas menos agressivas têm longo período assintomático e, por conseguinte, possuem maior probabilidade de serem identificadas pelo rastreamento. Quando comparadas mulheres que tiveram seu câncer de mama identificado no rastreio com aquelas cujo câncer foi identificado por meio de sinais e sintomas, existe uma tendência de os tumores serem mais agressivos nesse último grupo. Dessa forma, mesmo com o rastreamento, os casos mais agressivos geralmente se expressam como câncer de intervalo, enquanto casos mais indolentes são mais facilmente detectados pelo rastreamento. O racional para isso é que tumores com evolução clínica lenta também possuem uma evolução lenta na fase pré-clínica (assintomática) e, por isso, são mais facilmente detectados no rastreio. O viés de duração ocorre quando se avaliam desfechos como sobrevida nesses dois grupos e acredita-se que a diferença no desfecho ocorreu por causa da realização de rastreamento e do tratamento dos casos diagnosticados, quando, de fato, o prognóstico do primeiro grupo seria melhor mesmo na ausência dessas intervenções (inferência causal espúria). A existência de sobrediagnóstico gera também viés de duração, de forma ainda mais pronunciada quando comparados a tumores pouco agressivos, mas com expressão clínica.

A realização de rastreamento introduz obrigatoriamente um tempo de antecipação na data do diagnóstico de câncer. Por esse motivo, quando comparadas mulheres que tiveram seu câncer de mama identificado no rastreamento com aquelas cujo câncer foi identificado por meio de sinais e sintomas, o grupo rastreado terá melhor sobrevida em função do tempo de antecipação, mesmo no caso de não haver efeito do rastreamento no aumento da sobrevida real das mulheres. Nesses casos, na verdade, o rastreamento não ofereceria um tempo adicional de vida postergando a morte, mas sim tempo antecipado de convívio com o diagnóstico de câncer de mama. Quando se utiliza tempo de sobrevida como desfecho em estudos de rastreamento, introduzem-se os vieses de tempo de antecipação e de duração e as conclusões sobre a eficácia do método de rastreamento são espúrias (Migowski A, 2015).

O tempo de sobrevida - um desfecho classicamente utilizado em oncologia - não é adequado para avaliação da eficácia do rastreamento, pois está sujeito aos vieses de tempo de antecipação (também chamado de tempo de ganho), de tempo de duração e sobrediagnóstico. Esses vieses criam a impressão de que houve aumento no tempo de sobrevida das mulheres como consequência do rastreamento, porém o que houve foi uma antecipação diagnóstica e a detecção mais frequente de lesões menos agressivas nas mulheres rastreadas, não um aumento real de sobrevida devido à antecipação do tratamento nessas mulheres. Dessa forma, pode haver aumento de sobrevida com o rastreamento, mesmo sem haver ganhado algum no tempo de vida. Nesses casos apenas data do diagnóstico é que foi antecipada causando um aumento espúrio do tempo de sobrevida e uma ilusão de benefício. A falta de validade desses desfechos ocorre mesmo quando são usados em ensaios clínicos controlados e randomizados de boa qualidade, uma vez que esses vieses são inerentes ao rastreamento. Apesar disso, é muito comum ver artigos científicos e na imprensa utilizando o tempo de sobrevida em defesa do rastreamento (Migowski A, 2015; McPherson K, Al Waheidi S, 2018).

A distribuição de estágio no momento do diagnóstico, muitas vezes utilizada para avaliação da eficácia do rastreamento mamográfico, também sofre influência do viés de duração e do sobrediagnóstico (Migowski A, 2015). Além do tempo de sobrevida e da distribuição proporcional por estágios, um desfecho intermediário muito utilizado pelos que trabalham com *advocacy* do rastreamento e mesmo em estudos científicos e modelos é a teórica diminuição de tratamentos mais agressivos nas mulheres rastreadas (Zelle SG et al, 2012). O racional biológico seria a descoberta de tumores menores, passíveis de abordagem conservadora. No entanto, a metanálise dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico,

comprova que paradoxalmente o rastreamento aumenta o número de tratamentos oncológicos em geral (cirurgias e radioterapia), crescendo inclusive o número de mastectomias, em função do sobrediagnóstico (Gøtzsche; Jørgensen, 2014).

Em virtude dos vieses descritos anteriormente, o desfecho ideal para a avaliação da eficácia do rastreamento mamográfico é a mortalidade geral. Esse desfecho não é afetado pelo viés de informação, que pode ocorrer mesmo em ensaios clínicos, no momento da classificação da causa básica da morte, pois existe uma tendência de ocorrer erro diferencial entre os grupos de controle e de intervenção (Gøtzsche; Olsen, 2000). Ele também não é afetado pelos vieses de tempo de antecipação, tempo de duração e sobrediagnóstico. Ademais, a redução da mortalidade por câncer de mama pode não se traduzir em uma experiência real de prolongamento da vida, caso o rastreamento aumente o risco de morte por outras causas ou outras causas concorrentes de mortalidade sejam muito frequentes.

Nenhum dos ensaios clínicos existentes conseguiu demonstrar a eficácia do rastreamento mamográfico na redução da mortalidade geral (Fitzpatrick-Lewis et al., 2011). Ao contrário, alguns resultados indicam a existência de um aumento não significativo da mortalidade geral com o rastreamento mamográfico (Gøtzsche; Olsen, 2000; Miller et al., 2014). No caso dos ensaios suecos, problemas de randomização com diferença de prognóstico (risco de morte) entre os grupos de intervenção podem explicar esse aumento (Gøtzsche; Olsen, 2000).

Nem mesmo as metanálises dos diversos ensaios clínicos conseguiu identificar um impacto significativo do rastreamento mamográfico na mortalidade geral (Gøtzsche; Jørgensen, 2013). Uma das causas para esse fenômeno deve ser o aumento de mortalidade associada ao rastreamento (Baum M, 2013; Gøtzsche PC, 2015). Como a mortalidade por câncer de mama corresponde a menos de 5% de todas as causas de morte nas mulheres estudadas, também é provável que os ensaios clínicos existentes não fossem capazes de detectar um impacto na mortalidade geral, mesmo se ele existisse, por não terem poder estatístico suficiente para detectar uma possível diferença de magnitude extremamente pequena (Gøtzsche; Olsen, 2000; Fitzpatrick-Lewis et al., 2011).

Na ausência de informações conclusivas sobre o desfecho ideal (mortalidade geral), a mortalidade por câncer de mama é o melhor desfecho disponível, apesar de sua validade ser alvo de diversos questionamentos. Evidências sobre viés de informação na aferição da causa da morte, com favorecimento do grupo rastreado com mamografia, têm sido identificadas

para alguns ensaios clínicos. Por exemplo, no ensaio de Östergötland, no qual os responsáveis pela aferição da causa da morte não foram cegados para a alocação das mulheres nos grupos de intervenção, reportou-se uma redução relativa de 24% na mortalidade por câncer de mama. Essa redução relativa seria de apenas 10% se os dados oficiais de registro de câncer tivessem sido utilizados (Gøtzsche, 2011). Paradoxalmente, os maiores efeitos de redução da mortalidade por câncer de mama foram evidenciados nos ensaios clínicos com qualidade de mamografia inferior, menos rodadas de rastreamento e maior periodicidade, resultados que sugerem a existência de vieses nesses ensaios clínicos (Gøtzsche; Jørgensen, 2014).

De forma geral, nos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico, os três problemas de validade interna mais importantes foram: falhas no processo de randomização; ausência de mascaramento na aferição do desfecho (mortalidade por câncer de mama); e exclusão de mulheres após a randomização. O problema mais crítico é a falha na randomização, pois o viés causado por uma randomização subótima pode ser maior do que o tamanho esperado do efeito do rastreamento mamográfico (Gøtzsche; Olsen, 2000).

Os ensaios clínicos foram classificados nas revisões sistemáticas da Cochrane e da CTFPHC em quatro categorias, de acordo com a qualidade da randomização: quatro adequadamente randomizados; cinco como de randomização subótima ou quase randomizados; e um como de randomização inadequada (ensaio de Edimburgo). As revisões da Cochrane e da CTFPHC concordaram com a classificação de todos os ensaios clínicos, apresentando análises estratificadas para os estudos adequadamente randomizados e com randomização subótima. As revisões sistemáticas da USPSTF, da Cochrane e da CTFPHC excluíram o ensaio de Edimburgo de todas as metanálises realizadas (Siu AL, USPSTF, 2016; Gøtzsche; Jørgensen, 2014; Fitzpatrick-Lewis, 2011).

Três ensaios clínicos de rastreamento mamográfico publicaram novos resultados de seguimento nos últimos anos: o ensaio canadense, o de Gotemburgo e o UK Age Trial (Miller AB et al, 2014; Moss SM et al, 2015; Bjurstam NG et al, 2016). O ensaio canadense câncer de mama, mesmo após 25 anos de seguimento, não conseguiu demonstrar redução na mortalidade por câncer de mama com o rastreamento (Miller AB et al, 2014). Os novos resultados do *UK Age Trial* também não demonstraram redução de mortalidade no longo prazo, indicando que uma redução de mortalidade observada inicialmente pode ter significado no máximo que as mortes por câncer de mama foram apenas um pouco postergadas (Moss SM et al, 2015).

A nova publicação dos resultados do ensaio de Gotemburgo (Bjurstam NG et al, 2016), ao contrário, apresentou efeito estatisticamente significativo protetor na mortalidade por câncer de mama em mulheres com menos de 50 anos no longo prazo de seguimento. De fato, é muito difícil explicar esse resultado, justamente num ensaio clínico em que houve uma contaminação de aproximadamente 20% do grupo controle durante o período de intervenção e onde mais de 50% das mulheres na faixa etária de 39 a 49 anos já haviam recebido pelo menos um exame de mamografia no início do estudo. Isso fora o fato que o rastreamento foi oferecido ao grupo controle e seria difícil determinar se mortes ocorridas 24 anos depois foram ou não associadas aos cânceres descobertos durante o período de intervenção. Toda essa contaminação tenderia a diminuir a eficácia da intervenção e não aumentá-la. Por isso, a estranheza desses resultados, considerando o conjunto de ensaios clínicos existentes.

Outro achado inesperado desse ensaio clínico é que a diferença da mortalidade por câncer de mama entre os grupos de intervenção aparece logo no início do seguimento. Uma das prováveis explicações para esses resultados seria a presença de vieses. Esse ensaio clínico tem pelo menos duas potenciais fontes de viés bem documentadas: viés de seleção em função de problemas na geração e ocultação da sequência aleatória de alocação. O resultado é que os grupos de intervenção não são totalmente comparáveis. Além disso, parte da redução da mortalidade por câncer de mama nos ensaios clínicos suecos, deve-se provavelmente à maior conscientização das mulheres do grupo rastreado, bem como melhor padrão de diagnóstico e tratamento (Autier P et al, 2015).

De todos os ensaios clínicos de rastreamento, o canadense e o *UK Age Trial* foram os dois únicos desenhados especialmente para avaliar o impacto do rastreamento na faixa etária de 40 a 49 anos e são considerados como estudos de boa qualidade (Gøtzsche, 2014; CTFPHC, 2011). Na versão publicada em 2016 de uma revisão sistemática que incluiu novos resultados desses dois ensaios clínicos, a significância estatística da redução da mortalidade por câncer de mama, antes limítrofe, desapareceu completamente (risco relativo 0,92, IC 95%: 0,75–1,02) (Nelson HD et al, 2016a; Nelson HD et al, 2016b). Considerando os riscos envolvidos no rastreamento mamográfico de mulheres com menos de 50 anos, esses resultados sugerindo a ausência de eficácia, reforçam ainda mais a recomendação contrária forte presente nas novas diretrizes do ministério da saúde do Brasil (Migowski A, Dias MBK, 2015). É importante ressaltar que não se trata de falta de evidências. Ao contrário, a faixa etária de 39 a 49 anos foi a mais estudada em ensaios clínicos. A nova versão das diretrizes da

USPSTF, poderia ter se baseado nos resultados de sua revisão sistemática para ter uma recomendação ainda mais desfavorável a essa prática dada a ausência de benefício estatisticamente significativo, contudo isso implicaria em não cobertura do procedimento de acordo com o *Affordable Care Act*.

Nos resultados de seguimento mais recentes do *UK Age Trial*, foi observada uma redução transitória na mortalidade por câncer de mama, que foi significativa nos 10 primeiros anos após o início do rastreamento, mas perdendo a significância estatística após esse período. Isto indica que o rastreamento de mulheres com menos de 50 anos não acrescenta benefício adicional ao rastreamento de mulheres com 50 anos ou mais (Moss SM et al, 2015). Adicionalmente, como no *UK Age Trial* não houve sigilo de alocação, é possível que tanto a qualidade do cuidado prestado quanto a classificação de *causa mortis* tenham sido influenciadas pelo grupo de intervenção. Isso superestimaria o efeito do rastreamento durante o período de intervenção, justamente os primeiros 10 anos após o seu início (Autier P, 2015). Outro fator, que ajuda a explicar a ausência de manutenção de significância estatística da redução da mortalidade, foi o excesso de óbitos no grupo experimental. Isso pode advir das mortes provocadas pelo rastreamento no longo prazo, como aquelas oriundas de exposição à radiação ionizante das próprias mamografias e do sobretratamento com radioterapia.

Evidências de estudos observacionais indicam que o efeito do rastreamento mamográfico na redução do surgimento de casos avançados de câncer de mama deve ser muito reduzido, o que explicaria a baixa eficácia na redução da mortalidade por câncer de mama (Bleyer A, Welch HG, 2012). Por sua vez, é possível que a realização de rastreamento com autoexame e exame clínico das mamas nos ensaios de rastreamento mamográfico tenha diminuído o efeito desta intervenção em alguns desses estudos. Contudo, as evidências existentes indicam que essa diminuição mesmo que existente seria, provavelmente, muito pequena (Hamashima, 2015).

Por todos os motivos expostos, a avaliação da eficácia do rastreamento deve ser considerada a partir dos resultados de revisões sistemáticas de ensaios clínicos, que incluam o desfecho mortalidade e a avaliação da qualidade dos estudos primários. Todos esses cuidados visam considerar a validade interna dos estudos e as inferências sobre eficácia oriunda dos mesmos. Existem ainda outros desafios relativos à validade externa dessas inferências, em especial a generalização dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico

para os dias atuais e também para populações muito diferentes daquelas onde os mesmos foram conduzidos. (Suécia, Canadá, Reino Unido e EUA).

É importante considerar ainda que a efetividade do rastreamento do câncer de mama em populações com baixa incidência e mortalidade por câncer é teoricamente inferior à eficácia demonstrada nos ensaios clínicos embora o tema ainda não tenha sido estudado apropriadamente. Todos os ensaios clínicos considerados nas metanálises discutidas anteriormente foram realizados em países onde a incidência de câncer de mama é elevada, diferente do que ocorre em grande parte da população brasileira, especialmente a que reside em regiões Norte e Nordeste. A realização de rastreamento em populações de baixa incidência e mortalidade o valor preditivo positivo, diminui o efeito absoluto do rastreamento e aumenta a possibilidade de alguns tipos de danos como resultados falso-positivos.

É provável ainda que o efeito do rastreamento tenha diminuído nas últimas décadas em função do aumento do diagnóstico precoce associado à maior consciência das mulheres sobre alterações mamárias (*breast awareness*, na literatura de língua inglesa) e aos avanços da terapia adjuvante (Jatoi, 2011; Baum M 2013). Nos ensaios controlados de rastreamento, a média do tamanho dos tumores foi de 1,6 cm no grupo rastreado e 2,1 cm no grupo não rastreado (Gøtzsche PC, 2015). Essa pequena diferença de tamanho são indício do pequeno efeito do rastreamento mamográfico, especialmente considerando que o tamanho médio dos tumores no grupo rastreado está sempre artificialmente diminuído pelo viés de duração e pelo sobrediagnóstico (Welch HG, 2016).

Alguns estudos observacionais indicam que o rastreamento possui efeito nulo ou pequeno na redução da incidência de cânceres com mais de dois centímetros (Jørgensen KJ et al, 2017). Dessa forma, a redução de tamanho médio de tumor com o rastreamento seria explicada principalmente pelo sobrediagnóstico de tumores pequenos. Na Dinamarca, em um período de apenas 10 anos houve redução do tamanho médio dos tumores de mama em nove milímetros antes da introdução do rastreamento mamográfico (Gøtzsche PC, 2015). Esse resultado é maior do que a diferença da média de tamanho de tumor entre os grupos de intervenção nos ensaios controlados de rastreamento e sugere que o diagnóstico precoce de casos sintomáticos tenha tido um papel importante na redução da mortalidade por câncer de mama em países desenvolvidos. Algumas medidas que podem ter explicar essa diminuição do estágio no momento do diagnóstico seriam a superação das dificuldades de acesso aos serviços de saúde por parte das mulheres sintomáticas; maior conscientização das mulheres

sobre sinais de alerta para o câncer de mama; melhoria da capacidade dos médicos da atenção primária em detectar alterações clínicas suspeitas e de encaminhar os casos para confirmação diagnóstica e maior agilidade na investigação diagnóstica de casos sintomáticos.

Outros pesquisadores estimaram que a contribuição do rastreamento mamográfico na redução da mortalidade por câncer de mama observada nos Estados Unidos, entre 1970 e 2000, ficaria entre 28% e 65%, mesmo sem considerar o efeito do diagnóstico precoce (Berry DA et al., 2005). Na Austrália, a evolução da terapia adjuvante provavelmente foi responsável por toda a redução da mortalidade observada nas mulheres com idades entre 40 e 49 anos e por, pelo menos, dois terços da queda observada na população com idades entre 50 e 69 anos (Burton et al., 2012). Além do papel da terapia adjuvante, a efetividade do rastreamento pode ser diminuída também por problemas da qualidade do rastreamento.

Os ensaios clínicos existentes em geral também possuem algumas fontes de subestimação da eficácia do rastreamento mamográfico. Um deles é a contaminação dos grupos-controle, ou seja, mulheres no grupo controle foram submetidas a rastreamento. Outra é a falta de adesão ao rastreamento no grupo de intervenção. Para manter o efeito da randomização a análise por intenção de tratamento deve ser usada, o que acaba diluindo o possível efeito do rastreamento na redução da mortalidade, pois nem todas as mulheres do grupo experimental efetivamente aderiram ao rastreamento e um determinado número de mulheres no grupo controle fez mamografia (Jacklyn G et al, 2016).

O pequeno e controverso benefício líquido<sup>1</sup> do rastreamento mamográfico tem feito com que vários grupos de especialistas se posicionem contra o rastreamento em qualquer faixa etária. Um caso notório foi o do Conselho Médico Suíço, que recomendou que nenhum novo programa de rastreamento mamográfico seja introduzido no país e que os existentes sejam encerrados (Biller-Andorno; Jüni, 2014).

### **Influência da população-alvo no balanço entre riscos e benefícios do rastreamento mamográfico.**

Estratégias de rastreamento de câncer para população geral, sem alto risco de desenvolvimento de câncer de mama, normalmente, baseiam-se em apenas dois critérios para

---

<sup>1</sup> Benefício líquido é uma livre tradução do termo em inglês *net benefit*, que é definido como o resultado do cálculo dos benefícios menos os danos de determinada intervenção sanitária quando implementada em determinada população (Sawaya GF et al, 2007).

definição de população-alvo: sexo (feminino) e faixa etária. A faixa etária mais estudada em ensaios clínicos até hoje é a de 40 a 49 anos. Apesar disso, nenhum dos oito ensaios clínicos – cinco incluindo mulheres a partir dos 40 anos e três com mulheres a partir de 45 anos – evidenciou redução significativa da mortalidade geral ou por câncer de mama, mesmo após 14 anos de seguimento (Fitzpatrick-Lewis et al., 2011). Dos oito ensaios clínicos de rastreamento mamográfico, apenas dois (CNBSS-1 e o *UK Age Trial*) foram desenhados especificamente para mulheres com menos de 50 anos (Miller et al, 2014; Marmot MG et al, 2012) e não conseguiram demonstrar a eficácia do rastreamento nessa faixa etária no longo prazo.

A mais recente metanálise publicada sobre o tema incluiu os últimos resultados de seguimento disponíveis para o CNBSS-1 e o *UK Age Trial* e seu resultado de redução de mortalidade por câncer de mama não foi estatisticamente significativo nesta faixa etária (Nelson HD et al, 2016a; Nelson HD et al, 2016b). Além da menor prevalência de câncer de mama nas mulheres com menos de 50 anos, as mamografias realizadas em mulheres jovens apresentaram menor sensibilidade e especificidade e maior proporção de resultados falso-negativos e falso-positivos também em virtude da maior densidade mamária, que diminui a acurácia da mamografia (Melnikow J et al, 2016). A antecipação do rastreamento para antes dos 50 anos também aumenta a exposição cumulativa à radiação ionizante dos exames de mamografia e o risco cumulativo de resultados falsos-positivo da mamografia e de sobrediagnóstico (Miller, 2014; Miglioretti, 2016).

Na faixa etária de 50 a 59 anos, o balanço entre riscos e benefícios do rastreamento é limítrofe, mas provavelmente favorável. Na faixa etária de 60 a 69 anos, o benefício líquido é provavelmente positivo e o melhor entre todas as faixas etárias estudadas (Migowski; Dias, 2015; Siu AL, USPSTF 2016).

Não existem evidências conclusivas sobre a eficácia do rastreamento mamográfico em mulheres com 70 anos ou mais (Siu AL, USPSTF, 2016). Nesse grupo etário, a magnitude dos danos associados ao sobrediagnóstico e ao sobretratamento tende a aumentar em função das causas competitivas de mortalidade, mesmo em contextos nos quais a expectativa de vida é maior do que a brasileira.

### **Influência da periodicidade no balanço entre riscos e benefícios do rastreamento mamográfico.**

A periodicidade do rastreamento diz respeito ao intervalo de tempo em que as mulheres com resultados negativos (normais) são submetidas a uma nova rodada de exames de rotina. Nos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico, a periodicidade do rastreamento variou de 12 até 33 meses. Apesar dessa grande variabilidade, nenhum deles foi desenhado especificamente para comparar diferentes intervalos de rastreamento (Harstall C, 2000; Nelson HD et al., 2009a, 2009b).

Análises estratificadas da revisão sistemática da CTFPHC não demonstram diferença estatisticamente significativa nas medidas de efeito de diferentes intervalos de rastreamento para a população-alvo de 50 a 69 anos. Mulheres que repetiram a mamografia com intervalo de dois ou mais anos tiveram o risco de morte por câncer de mama reduzido em 33% (IC 95%: 12% - 49%) e aquelas que repetiram o exame em um intervalo menor do que dois anos apresentaram 14% menos risco de morte por câncer de mama (IC 95%: 2% - 25%) (Fitzpatrick-Lewis D et al, 2011). Ou seja, na análise dos subgrupos, a estimativa pontual para a redução relativa da mortalidade por câncer de mama foi até mesmo maior na periodicidade de dois ou mais anos quando comparado à periodicidade anual ou menor (Fitzpatrick-Lewis D et al, 2011). Essa diferença não apresentou significância estatística e provavelmente foi influenciada pelas contribuições de diferentes ensaios clínicos nos subgrupos avaliados.

A revisão da CTFPHC identificou ainda um ensaio clínico randomizado, realizado no Reino Unido, que comparou a periodicidade anual com a trienal em mulheres com idades entre 50 e 62 anos. O resultado, considerando a utilização de dois métodos diferentes de predição de mortes por essa neoplasia, demonstrou que o risco de morte por câncer de mama não foi diferente entre os dois grupos (Fitzpatrick-Lewis D et al, 2011).

Além de não existirem evidências conclusivas sobre a existência de vantagens de periodicidades menores do que a bienal, existem evidências de que os danos à saúde das mulheres aumentam consideravelmente com a maior frequência do rastreamento, podendo dobrar com a periodicidade anual (Nelson HD et al, 2009a; Nelson HD et al, 2016).

### **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**

Em outubro de 2015, o INCA publicou as novas Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil, fruto da realização de revisões sistemáticas da literatura e

avaliação do nível de evidência e grau de recomendação pelo sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (Andrews J et al, 2013). O escopo das novas diretrizes incluiu a avaliação de riscos e benefícios do rastreamento do câncer de mama por mamografia, ECM, autoexame, ultrassonografia, termografia, ressonância nuclear magnética, tomossíntese, além de três estratégias direcionadas para o diagnóstico precoce de casos com sinais e sintomas iniciais de câncer de mama. Com relação ao rastreamento com mamografia as recomendações das novas diretrizes são mostradas no quadro 4 a seguir.

Quadro 4 Recomendações do Ministério da Saúde para rastreamento do câncer de mama com mamografia.

Faixa etária	Recomendação
< de 50 anos	<b>Contra</b> o rastreamento com mamografia em mulheres com menos de 50 anos. (Recomendação contrária forte: os possíveis danos claramente superam os possíveis benefícios).
De 50 a 59 anos	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)
De 60 a 69 anos	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)
De 70 a 74 anos	<b>Contra</b> 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)
75 anos ou mais	<b>Contra</b> o rastreamento com mamografia em mulheres com 75 anos ou mais (Recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios)
Periodicidade	Recomenda que o rastreamento nas faixas etárias recomendadas seja bienal (Recomendação favorável forte: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos quando comparada às periodicidades menores do que a bienal)

Fonte: Adaptado de Migowski A, Dias MBK, 2015

Mesmo o rastreamento mamográfico bienal para mulheres entre 50 e 69 anos foi considerado como uma recomendação fraca (Migowski A, Dias MBK, 2015). Nessa faixa

etária uma das principais mudanças com relação à recomendação anterior do Ministério da Saúde é que a periodicidade bienal aparece como o menor intervalo recomendado, enquanto antes era considerado como o maior intervalo. Outra grande mudança é que tanto a usuária quanto o profissional de saúde que prescreverá o rastreamento, devem avaliar juntos em cada caso, a pertinência de adotá-lo. A personalidade, os valores, preferências e o desejo expresso de cada mulher devem ganhar proeminência nessas situações, em meio a um processo de decisão informada e compartilhada (Hargraves I, Montori VM, 2014). Essa recomendação das novas diretrizes traz uma mudança de paradigma na atuação dos profissionais de saúde: de aumentar adesão ao rastreamento para garantir a decisão compartilhada.

A tomada de decisão compartilhada é uma abordagem na qual, pacientes e profissionais de saúde, discutem os benefícios e danos associados a possibilidades de conduta, assim como os valores, preferências e contexto que influenciam o processo decisório. O primeiro passo para a implementação desse aspecto das novas diretrizes deveria então ser que profissionais de saúde e pacientes entendam corretamente as probabilidades de benefício e de danos que o rastreamento pode trazer. Na decisão compartilhada, em vez de receber passivamente uma prescrição de rastreamento, a mulher passa a ter a opção, legitimada pelo profissional de saúde, de optar por não aderir ao rastreamento, em consonância com seus valores e preferências e seu entendimento sobre riscos e possíveis benefícios em jogo em cada situação. Por exemplo, é esperado que a maioria das mulheres com menos de 50 anos, que entendam os riscos envolvidos e a provável ausência de benefícios, opte por não aderir ao rastreamento.

A recomendação favorável, porém, fraca, ao rastreamento de mulheres com idades entre 50 a 69 anos também traz uma mudança de paradigma para os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS). Desloca-se o foco apenas na produção de mamografias de rastreamento para a garantia da qualidade dos exames e adesão às recomendações de periodicidade e faixa etária, para que o ténue balanço entre riscos e benefícios do rastreamento mantenha-se favorável (Migowski A, Dias MBK, 2015).

A recomendação forte contrária para o rastreamento mamográfico fora da população-alvo e periodicidade recomendadas, significa que o mesmo não deve ser ofertado ativamente nos serviços de saúde. Em caso de demanda espontânea pela usuária, devem ser explicados todos os riscos envolvidos e que os mesmos superam os improváveis e incertos benefícios. Para mulheres com mais de 70 anos, não existe sequer evidência direta de eficácia oriunda de

ensaios clínicos. Além disso, não se deve oferecer rastreamento em mulheres com menos de 10 a 15 anos de expectativa de vida, pois aumenta o sobrediagnóstico e diminui os possíveis – e não comprovados – benefícios do rastreamento nessa faixa etária (Gøtzsche, 2014). Esse problema é ainda mais importante nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, em função da menor expectativa de vida.

Os principais limites da avaliação de riscos e benefícios do rastreamento mamográfico feita nas novas diretrizes inclui a lacuna na literatura científica mundial sobre o risco de morte associada à cascata iatrogênica. Não existem estudos que incluam de forma abrangente todos os danos associados ao rastreamento mamográfico que possam aumentar a mortalidade e compará-los diretamente ao benefício absoluto do rastreamento. Outra limitação é a inexistência de estudos sobre os benefícios e riscos do rastreamento na população brasileira.

Em outubro de 2017, foram publicadas novas diretrizes de três importantes sociedades médicas brasileiras relacionadas ao câncer de mama (Urban LABD et al, 2017), atualizando o consenso anterior publicado pelas mesmas sociedades em 2012 (Urban LABD et al, 2012). Essas diretrizes mantiveram o método tradicional de consenso de especialistas, sem realização de busca sistemática da literatura, seleção cega em pares de referências, critérios de elegibilidade preestabelecidos ou avaliação da qualidade dos estudos. Outro aspecto marcante foi o uso de desfechos intermediários, como acurácia diagnóstica, e desconsideração dos riscos envolvidos com o rastreamento (a possibilidade de sobrediagnóstico e sobretratamento não são sequer citadas nessas diretrizes). Como resultado, as recomendações dessas diretrizes são mais favoráveis ao rastreamento do que as das diretrizes ministeriais (Migowski A, Dias MBK, 2015).

### **Padrão do rastreamento mamográfico adotado no Brasil**

No Brasil, o modelo de rastreamento mamográfico adotado, tanto no SUS quanto na saúde suplementar, é o oportunístico, com coberturas expressivas no Sul e Sudeste do país. Na Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em 2013, a proporção de mulheres na população alvo de 50 a 69 anos que relatou ter realizado exame de mamografia nos dois anos anteriores à pesquisa foi de 60%, variando entre regiões do país (Viacava F, Bellido JG, 2016). As maiores coberturas foram as das regiões sul e sudeste (respectivamente 68 e 65%) e a menor foi a da região norte (39%), com coberturas intermediárias no centro-oeste (56%) e nordeste (48%). Esses dados indicam um aumento de 6% no país, com relação a outro inquérito nacional realizado 5 anos antes (Viacava F, Bellido JG, 2016).

Outro estudo nacional recente estimou coberturas mais baixas na população-alvo com base em dados do SIA-SUS (Azevedo et al, 2014). Contudo, pode ter havido subestimação da cobertura nesse estudo em virtude da realização de mamografias de rastreamento em clínicas privadas. Independentemente dessa discussão sobre sua real magnitude, é inegável o importante aumento da cobertura do rastreamento no país desde a última década (Oliveira EXG et al, 2011).

Por sua vez, ao mesmo tempo em que houve aumento de cobertura com o incentivo governamental, houve também uma notável não adesão às diretrizes ministeriais relativas à população-alvo e periodicidade do rastreamento mamográfico, preconizadas no documento de consenso nacional de 2004, ou seja, rastreamento bienal na faixa etária de 50 a 69 anos (INCA, 2004). Segundo dados do Sistema de Informação do Câncer de Mama (SISMAMA), no SUS, cerca de metade das mamografias de rastreamento são feitas fora da população-alvo de 50 a 69 anos, das quais a maioria realizada em mulheres com menos de 50 anos (Tomazelli JG et al, 2017), a despeito de existirem diretrizes nacionais há mais de 10 anos recomendando a mesma população-alvo (INCA, 2004). Com base em dados nacionais registrados no SIA-SUS no ano de 2010, a cobertura do rastreamento entre mulheres com idades entre 40 e 49 anos foi semelhante à da população-alvo de 50 a 69 anos (Azevedo E Silva G et al, 2014). Estudo recente que avaliou as informações da Pesquisa Nacional de Saúde também mostrou que o percentual de mulheres com pedido médico de mamografia de rastreamento no Brasil na faixa etária de 40 a 49 anos não difere muito ao da faixa de 50 a 69 anos, tanto no SUS quanto na saúde suplementar (Silva GAE et al., 2017).

Não existem dados detalhados sobre rastreamento mamográfico que abranjam toda a saúde suplementar brasileiras, mas existem evidências que o padrão de rastreamento mamográfico difere em muito do preconizado pelas recomendações ministeriais. Para 127.044 beneficiárias de um plano de autogestão em saúde, oriundas de todas as regiões do país, a proporção de mulheres que submetida ao exame na faixa etária de 40 a 49 anos foi superior ao da faixa de 50 a 69 anos, sendo elevada também a utilização do exame por mulheres da faixa etária de 30 a 39 anos (Braga MR, 2015)

Com relação à periodicidade, há no SUS um forte predomínio de intervalo curto entre os exames de rastreamento, com 45% com periodicidade anual ou menor e 32% com periodicidade entre um e dois anos (Brasil, 2017). Em um recente estudo de base hospitalar feito no Sul do Brasil, a periodicidade anual do rastreamento mamográfico foi mais comum

em mulheres com 50 anos ou mais, do que naquelas com idades entre 40 e 49 anos (Romeiro, 2016). Nele, as usuárias do SUS foram submetidas mais frequentemente a rastreamento anual do que as com planos de saúde (62% contra 48%) (Romeiro, 2016).

Existem diversos e complexos determinantes desse padrão de uso do rastreamento mamográfico no Brasil, que funcionam como barreiras à implementação das diretrizes ministeriais. Um dos pilares da construção da hegemonia mundial do rastreamento mamográfico enquanto intervenção sanitária tanto entre médicos, quando entre gestores, mídia e população em geral, foi a disseminação da ideia-força, simplista e intuitiva, de que "quanto antes detectar o câncer de mama melhor". A hipótese originada em meados do século XX é que a disseminação metastática do câncer de mama era determinada pelo tamanho do tumor, que por sua vez era um *proxy* da idade do tumor (Baum M, 2015). Segundo essa teoria, quanto menor fosse o tumor detectado, maiores as possibilidades de se evitar cirurgias radicais, menor a probabilidade de metástase e maior a sobrevida (Migowski A, 2015).

Apesar de superada há muitos anos pela ciência, essa teoria ainda é hegemônica mundialmente na mídia, na sociedade civil organizada e até mesmo entre profissionais de saúde, ignorando décadas de pesquisas que demonstram a heterogeneidade do câncer de mama e a existência de outros fatores prognósticos - além do tamanho do tumor - capazes de determinar seu comportamento biológico. O lema "Pegue o mais cedo possível, pois já é tarde demais quando você sente" - repetido pelos que fazem *advocacy* do rastreamento mamográfico superestima a sua importância e pode ainda desestimular que mulheres sintomáticas busquem assistência por descrença em seu prognóstico. Por acharem que ao palpar um nódulo mamário, a doença já é incurável, pode ocorrer um processo psicológico de negação, inibindo a busca por assistência médica. Em contraste com esse discurso, na realidade a maior evolução nas últimas três décadas foi justamente na melhoria dos resultados do tratamento para o câncer de mama localmente avançado, em virtude dos avanços na terapia adjuvante (Welch HG et al, 2016). Essas crenças também se refletem na conformação das redes de atenção à saúde, onde estratégias de diagnóstico precoce de sintomáticas ficam relegadas a um segundo plano.

A natureza oportunística<sup>2</sup> do rastreamento do câncer de mama no Brasil também é um dos fatores que provavelmente dificulta a adesão às diretrizes nacionais. No rastreamento

---

<sup>2</sup> Rastreamento oportunístico é aquele oferecido na oportunidade de uma consulta por outra causa não relacionado à doença rastreada e não por meio de convites periódicos emitidos por um programa de rastreamento

oportunistico, não há convocação ativa da população-alvo como nos programas organizados. Nesse modelo, tanto a periodicidade quanto a idade de início e término do rastreamento são fortemente dependentes de decisões individuais das usuárias e dos profissionais de saúde. No rastreamento oportunístico, a abordagem para o rastreamento é feita pelos profissionais de saúde no momento de uma consulta por outro motivo qualquer. Nestes casos, os profissionais possuem ampla liberdade na escolha do método, faixa etária e periodicidade do rastreamento.

No Brasil, diferente do que ocorre em países com rastreamento populacional, há necessidade de pedido de profissional de saúde para a realização de mamografia de rastreamento. No SUS, esse profissional pode ser um médico ou um enfermeiro. Na prática, como existe a tradição da consulta de rotina das mulheres com médico ginecologista desde a puberdade e especialmente durante a vida reprodutiva, esse especialista possui uma posição determinante na definição dos métodos, idade de início e periodicidade do rastreamento, especialmente em mulheres mais jovens.

O mastologista também possui um papel importante no rastreamento oportunístico, tendo em vista que pode instituir rastreamento na oportunidade de uma consulta por outra queixa mamária não relacionada ao câncer de mama e por funcionar como líder de opinião diante da mídia e de outros médicos. A influência dos médicos radiologistas na periodicidade do rastreamento, embora indireta, pode ocorrer por meio de laudos que indicam a continuidade de rastreamento anual na ausência de alterações. Embora os enfermeiros sejam potenciais prescritores de rastreamento mamográfico no SUS, em um estudo feito em unidades de atenção primária do município de Ribeirão Preto, estado de São Paulo, 98% dos enfermeiros referiram não solicitar mamografia de rastreamento (Moraes DC et al, 2016). Esse mesmo estudo sugere que em suas atividades educativas a adesão às diretrizes ministeriais também é baixa, pois 45% dos enfermeiros recomendavam rastreamento mamográfico anual, apenas 13% recomendavam bienal e apenas 5% indicavam o início somente após os 50 anos de idade (Moraes DC et al, 2016).

Um dos fatores que certamente influenciam os profissionais de saúde brasileiros a adotarem o padrão de rastreamento discutido anteriormente é a existência de diretrizes clínicas brasileiras e internacionais, geralmente baseadas em consensos de especialistas, que indicam início do rastreamento antes dos 50 anos e periodicidade anual. Alguns exemplos

---

organizado. Os convites em um programa organizado são emitidos para a população-alvo correta, na periodicidade preconizada.

muito influentes são as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* e as versões anteriores das diretrizes da *American Cancer Society* e do *American College of Obstetricians-Gynecologists*, oriundas predominantemente dos Estados Unidos da América (Smith RA et al, 2012; ACOG 2011; NCCN, 2013). Existem evidências de que as diretrizes que recomendam o rastreamento de rotina de mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos, possuem problemas de qualidade e falta de rigor nos métodos para seu desenvolvimento (Burda BU et al, 2011). Os profissionais de saúde em geral e a população leiga não possuem formação para discernir sobre a validade dessas diretrizes, identificando potenciais vieses e acabam sendo influenciados por aquelas recomendações que apresentam maior difusão ou que são legitimadas por líderes de opinião, por exemplo. No Brasil, é comum muitos interpretarem a recomendação de população-alvo de 50-69 anos como uma mera priorização de faixa etária ou até mesmo contenção de custos para o governo (Migowski, A, 2016a).

Outro provável determinante do excesso de rastreamento (*overscreening*) no Brasil é a prática da medicina defensiva. Se um médico não recomendar rastreamento em determinada faixa etária ou periodicidade e a paciente posteriormente tiver o diagnóstico de câncer de mama, existe um temor de que isso possa gerar problemas judiciais para o médico. Por mais que o caso de câncer tivesse quase 100% de probabilidade de ser um sobrediagnóstico ou se mesmo com o rastreamento se manifestasse apenas como câncer de intervalo, essas possibilidades certamente não seriam consideradas pela mulher. Por outro lado, os danos associados ao rastreamento, com exceção dos resultados falso-negativos, provavelmente não geram demandas judiciais contra os médicos.

O dano mais comum do rastreamento – o resultado falso-positivo – embora tenha impactos psicológicos e leve a riscos envolvidos no excesso de exames incluindo uma proporção elevada de biópsias desnecessárias (aproximadamente 90% delas) (Gigerenzer G, 2002), muitas vezes é interpretado pela paciente como segurança após o resultado negativo da biópsia. O sobrediagnóstico também é visto como benefício pelas pacientes, pois sempre resulta na impressão de cura, embora de fato não fosse evoluir clinicamente mesmo na ausência de rastreamento, diagnóstico e de tratamento. Dessa forma, as mulheres vítimas de sobrediagnóstico e sobretratamento consideram-se sobreviventes de câncer e muitas vezes passam a atuar em grupos de promoção e defesa do rastreamento, por acreditarem que a “mamografia salvou suas vidas”, gerando o fenômeno denominado “paradoxo da popularidade do rastreamento” (Welch HG, Frankel BA, 2011).

A indução de câncer pela radiação ionizante - outro possível dano do rastreamento - também não seria atribuída ao rastreamento pelo longo tempo entre a exposição e o desfecho e pela impossibilidade de determinar a causalidade em termos individuais. Embora a relação da medicina defensiva com o rastreamento mamográfico no Brasil não tenha sido ainda suficientemente avaliada, um estudo nacional de 2004 indica que cerca de 90% dos médicos entrevistados acreditavam que a mamografia de rastreamento oferecia proteção legal (Godinho ER et al, 2004). Diante desse resultado, os autores recomendaram a instituição de campanhas educativas para aumentar a percepção de vulnerabilidade legal dos médicos e assim aumentar a prescrição do rastreamento mamográfico (Godinho ER et al, 2004).

## 1 JUSTIFICATIVA

Até o momento não existem evidências de que o rastreamento mamográfico realmente "salva vidas", ou seja, de que produz benefício líquido no aumento da sobrevivência global de mulheres diagnosticadas com câncer de mama. Existem evidências de qualidade de que o rastreamento possui um pequeno efeito absoluto na redução da mortalidade por câncer de mama quando realizado periodicamente em mulheres com idades entre 50 e 69 anos. Todavia, o impacto dessa redução de mortes por câncer de mama pode ser parcialmente ou completamente eliminado quando computadas também as mortes causadas pelo rastreamento mamográfico. Alguns autores defendem inclusive que se os danos associados ao rastreamento forem considerados - especialmente o aumento de mortes por outras causas - a conclusão provável é de que mulheres rastreadas morreriam mais do que as não rastreadas (Baum M, 2013; Gøtzsche PC, 2016). No entanto, até hoje nenhum estudo publicado abrangeu todos os danos reconhecidamente associados ao rastreamento na avaliação do balanço entre riscos e benefícios dessa intervenção. Também praticamente não existem estudos publicados na literatura mundial avaliando riscos e benefícios do rastreamento mamográfico em países com baixa ou moderada incidência de câncer de mama (Gøtzsche; Jørgensen, 2014; Leung GM et al., 2002).

Na ausência de evidências sobre o impacto do rastreamento mamográfico na mortalidade geral, muitas tentativas de determinar o balanço entre danos e benefícios do rastreamento são flagrantemente frágeis como o critério citado pela Organização Mundial da Saúde de que dois casos de sobrediagnóstico para cada morte por câncer de mama evitada seriam aceitáveis (WHO, 2014). Esse tipo de comparação gera controvérsias na literatura em busca de um valor ideal arbitrário, sendo que esses desfechos (sobrediagnóstico e mortalidade por câncer de mama) não são diretamente comparáveis entre si e esse é um limite claro das evidências disponíveis (Migowski, 2016a). Essas comparações dificultam a decisão sobre rastreamento tanto por médicos quanto pelas mulheres, tendo em vista que os benefícios são geralmente expressos por um desfecho mais grave (mortalidade por câncer de mama) e os danos são expressos por desfechos intermediários de difícil compreensão e menos graves, tais como resultados falso-positivos e proporção de sobrediagnóstico. Em virtude dessas limitações, modelos que pudessem comparar o número de mortes evitadas com o número de mortes causadas pelo rastreamento seriam ideais, mas os únicos modelos desse tipo existentes

fazem uma abordagem muito restrita dos danos associados ao rastreamento (Berrington de González A; Reeves G, 2005; Miglioretti DL et al, 2016).

Além disso, estudos de modelagem publicados até o momento, usaram premissas equivocadas sobre a história natural da doença, não consideraram a existência de vieses de tempo de antecipação, tempo de duração e sobrediagnóstico nas mudanças de estágio resultantes do rastreamento. Esses estudos também não incluíram os danos associados ao rastreamento, seja seu impacto na produção de mortes prematuras, seja seu efeito na diminuição de qualidade de vida das mulheres afetadas (Ribeiro RA et al, 2013; Zelle SG et al, 2012; Zelle SG et al, 2013).

Outra questão geralmente não abordada nos modelos publicados é a provável ausência de eficácia do rastreamento mamográfico em mulheres com menos de 50 anos. Ou seja, os modelos de custo-efetividade, geralmente têm assumido a efetividade do rastreamento nessa população, sem nem sequer existir evidência conclusiva sobre sua eficácia. No Brasil, embora as recomendações de rastreamento das novas diretrizes sejam semelhantes às existentes há 12 anos, cerca de 50% das mulheres rastreadas para câncer de mama pelo SUS estão fora da população-alvo de 50 a 69 anos e cerca de 70% estão fora da periodicidade bienal recomendada (Tomazelli et al., 2017). Alguns estudos nacionais e artigos de opinião têm buscado justificar esse padrão de rastreamento no Brasil, baseando-se - contudo - em equívocos conceituais em epidemiologia e estatística (Migowski, 2015; Migowski 2016b; De Castro Mattos, 2013).

A obtenção de resultados sobre o benefício absoluto do rastreamento mamográfico em mulheres brasileiras, bem como a estimativa dos danos causados por essa prática, poderão ainda subsidiar o processo de decisão compartilhada sobre rastreamento mamográfico no país. Diversos estudos têm identificado que o uso de medidas de benefício absoluto na forma de frequências naturais são mais bem entendido por médicos do que as formas tradicionais baseadas em medidas de efeitos relativos e outros tipos de razão (Ben-Shlomo Y et al, 2015; Akl EA et al, 2011; Whiting PF et al, 2015). Resultados como o número necessário a convidar para o rastreamento, redução absoluta do risco e número necessário para causar dano podem ser integrados em instrumentos de apoio à decisão ou *decision aids* (Whiting PF et al, 2015). O uso desses instrumentos aumenta o conhecimento dos pacientes sobre as opções disponíveis e possivelmente a acurácia de médicos e leigos nas estimativas de benefícios e danos de suas opções e geram maior participação no processo decisório (Stacey D et al, 2014).

No apêndice A pode ser encontrada uma apresentação da presente tese, aprofundando seus antecedentes, o contexto de sua elaboração, bem como a justificativa e os objetivos que motivaram o desenvolvimento do estudo.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Estimar os riscos e benefícios do rastreamento mamográfico no Brasil, em termos de óbitos evitados e causados pelo mesmo.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Estimar a redução absoluta do risco de morte por câncer de mama pelo rastreamento mamográfico no Brasil e por Unidades da Federação em três cenários possíveis (melhor cenário, caso base e pior cenário) e em diferentes faixas etárias e periodicidades de rastreamento, bem como o número necessário para convidar para o rastreamento mamográfico para se evitar um óbito por câncer de mama e o número de mortes evitadas com o rastreamento mamográfico.

- Estimar o número de resultados falso-positivos do rastreamento mamográfico e o número de mortes evitadas com o rastreamento mamográfico no Brasil e por Unidades da Federação em três cenários possíveis (melhor cenário, caso base e pior cenário) e para 10 mil mulheres rastreadas, segundo diferentes faixas etárias e periodicidades de rastreamento.

- Estimar o número de óbitos por câncer de mama radioinduzidos pelas mamografias de rastreamento no Brasil e por Unidades da Federação em três cenários possíveis (melhor cenário, caso base e pior cenário) e para 10 mil mulheres rastreadas, segundo diferentes faixas etárias e periodicidades de rastreamento.

- Estimar o número de casos de sobrediagnóstico de câncer de mama em função do rastreamento mamográfico no Brasil e por Unidades da Federação em três cenários possíveis (melhor cenário, caso base e pior cenário) e para 10 mil mulheres rastreadas, segundo diferentes faixas etárias e periodicidades de rastreamento.

- Estimar o número de óbitos por suicídio e óbitos por doenças cardiovasculares causadas diretamente pelo sobrediagnóstico de câncer de mama em função do rastreamento mamográfico no Brasil e por Unidades da Federação em três cenários possíveis (melhor

cenário, caso base e pior cenário) e para 10 mil mulheres rastreadas, segundo diferentes faixas etárias e periodicidades de rastreamento.

- Estimar o número de casos de sobretratamento de câncer de mama com mastectomia e radioterapia em função do rastreamento mamográfico no Brasil e por Unidades da Federação em três cenários possíveis (melhor cenário, caso base e pior cenário) e para 10 mil mulheres rastreadas, segundo diferentes faixas etárias e periodicidades de rastreamento.

- Estimar o número de óbitos por complicações cirúrgicas do sobretratamento com mastectomia ou cirurgias de reconstrução mamária subsequentes no Brasil e por Unidades da Federação em três cenários possíveis (melhor cenário, caso base e pior cenário) e para 10 mil mulheres rastreadas, segundo diferentes faixas etárias e periodicidades de rastreamento, incluindo também os óbitos por síndrome de Stewart-Treves.

- Estimar o número de óbitos por doenças cardiovasculares, câncer de pulmão, câncer de esôfago, tromboembolismo pulmonar e sarcoma de mama associados ao sobretratamento com radioterapia adjuvante decorrente do rastreamento mamográfico no Brasil e por Unidades da Federação em três cenários possíveis (melhor cenário, caso base e pior cenário) e para 10 mil mulheres rastreadas, segundo diferentes faixas etárias e periodicidades de rastreamento.

- Comparar o número de mortes evitadas e causadas pelo rastreamento mamográfico no Brasil e em cada Unidade da Federação em três cenários possíveis (melhor cenário, caso base e pior cenário) e para 10 mil mulheres rastreadas, segundo diferentes faixas etárias e periodicidades de rastreamento, calculando o benefício ou malefício líquido do rastreamento e a razão entre mortes evitadas e causadas pelo rastreamento.

### 3 MÉTODOS

Foi realizado um estudo de simulação a partir de dados secundários nacionais de demografia, mortalidade por diversas causas e rastreamento de câncer de mama, bem como dados de artigos publicados na literatura nacional e internacional a respeito do tema. A estratégia de busca inicialmente utilizada pode ser encontrada no apêndice A. Essas buscas tiveram que ser aprofundadas, pois muitos dos potenciais danos do rastreamento mamográfico não foram estudados diretamente em ensaios clínicos de rastreamento. O princípio adotado foi o de buscar a melhor evidência existente a respeito dos parâmetros a serem estimados. O quadro 5 apresenta uma síntese das principais fontes de dados que foram utilizadas para todos os desfechos incluídos nos modelos para avaliação dos riscos e benefícios do rastreamento mamográfico no presente estudo.

Quadro 5 - Principais fontes de informação para os desfechos utilizados nos modelos.

Tipo de desfecho	Desfecho	Principais fontes
Benefício do rastreamento	Mortalidade por câncer de mama	Tábuas de vida nacionais e metanálise de ensaios clínicos de rastreamento
Danos do rastreamento	Proporção cumulativa de falso-positivos	Coorte prospectiva de rastreamento
	Proporção cumulativa de biópsias em excesso	Coorte prospectiva e ensaios clínicos de rastreamento
	Morte por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	Modelos de simulação de indução de câncer por radiação ionizante
	Mortes por Suicídio	Coorte de base populacional
	Morte cardiovascular	
	Mortalidade cirúrgica pós mastectomia radical	Séries de casos

Morte por síndrome de Stewart-Treves	
Morte por doença arterial coronariana associada à radioterapia	Metanálise de ensaios clínicos de tratamento de câncer de mama localizado
Morte por câncer de mama associado à radioterapia	
Morte por câncer de pulmão associado à radioterapia	
Morte por câncer de esôfago associado à radioterapia	
Morte por embolia pulmonar associada à radioterapia	

Fonte: elaboração própria

As cinco estratégias de rastreamento mamográfico avaliadas foram as seguintes:

- 1) rastreamento anual de 40 a 49 anos;
- 2) rastreamento bienal dos 50 aos 59 anos;
- 3) rastreamento bienal dos 60 aos 69 anos;
- 4) rastreamento bienal dos 50 aos 69 anos;
- 5) rastreamento anual de 40 a 49 anos, seguido de rastreamento bienal dos 50 aos 69 anos.

Adicionalmente, foram construídas tábuas de vida para os protocolos de rastreamento de 70 a 74 anos e de 50 a 74 anos, para fins de completude por ser uma faixa etária incluída em algumas diretrizes clínicas. Contudo, essas duas estratégias de rastreamento não foram incluídas nos modelos para avaliação da relação entre benefícios e danos do rastreamento. Essa opção se deu pela ausência de evidências oriundas de ensaios clínicos que permitam estimar os valores prováveis de redução do risco relativo de mortalidade por câncer de mama

com o rastreamento nessa faixa etária, tornando inviável a comparação com os riscos envolvidos.

A análise isolada das faixas etárias individuais de dez em dez anos, tem a vantagem de permitir a comparação direta entre riscos e benefícios absolutos em cada grupo etário. Esse tipo de informação é muito importante na formulação de recomendações para diretrizes clínicas, pois a decisão de incorporação do rastreamento (ou seu abandono) é feita tradicionalmente por faixas etárias. Essa abordagem também é útil para informar médicos e usuárias que decidem começar o rastreamento em uma dessas faixas etárias. Já as coortes que envolvem o rastreamento contínuo por várias décadas têm a vantagem de simular cenários reais em que há adesão contínua a uma das duas recomendações de rastreamento (40 a 69 anos ou 50 a 69 anos).

Tanto os benefícios quanto os danos do rastreamento mamográfico foram comparados com um grupo controle natural onde se admitiu que esses efeitos benéficos ou danosos do rastreamento sejam muito pouco expressivos. Essa foi a população brasileira de 2012, considerando que os benefícios e principais causas de óbito causadas pelo rastreamento só começam a surgir mais de 5 anos após o rastreamento atingir coberturas semelhantes às atingidas pelos ensaios clínicos de rastreamento.

A base do método utilizado foi a construção de tábuas de vida (Pagano M et al, 2004), com o uso do *software* Microsoft Excel, para cálculo da mortalidade cumulativa por câncer de mama e por outras causas na população brasileira. Essa abordagem permitiu a estimativa do efeito absoluto do rastreamento mamográfico no Brasil, tanto em termos de redução da mortalidade por câncer de mama, quanto do incremento da mortalidade por outras causas associadas ao rastreamento mamográfico. Possibilitou também a comparação do número de óbitos potencialmente causados pelo rastreamento com o número de óbitos potencialmente evitáveis com essa mesma intervenção.

### **3.1 Efetividade do rastreamento do câncer de mama**

Para se estimar a efetividade do rastreamento mamográfico no Brasil, adotou-se como desfecho a mortalidade por câncer de mama e como medida de efeito a redução absoluta do risco.

Primeiramente, foi calculada a taxa de mortalidade por câncer de mama em cada idade: número de óbitos por câncer de mama / população no meio do ano. Fórmula: número

de óbitos por câncer de mama em mulheres de determinada idade em 2012 no Brasil / população feminina na mesma idade em 2012 no Brasil. Foi considerado o ano de 2012, em virtude do aumento expressivo da cobertura do rastreamento mamográfico verificado na PNAD 2008, poderia ter impacto na redução da mortalidade por câncer de mama nos anos mais recentes (que poderia começar a ser evidente de 2013 em diante). Dessa forma foi possível evitar a necessidade de se produzir estimativas arbitrárias de quanto seria a mortalidade por câncer de mama no Brasil, na ausência do rastreamento como feito pelo painel independente no Reino Unido (Marmot MG et al, 2012). No Reino Unido o cenário era diferente, pois há um programa de rastreamento mamográfico populacional desde 1988 e houve uma evidente redução da mortalidade por câncer de mama ao longo das últimas décadas, que em parte poderia ser atribuída a esse programa. Já no Brasil como um todo não houve redução da mortalidade do câncer de mama nos últimos anos, como ocorreu nas últimas décadas na América do Norte e na Europa.

Em seguida, foi calculada a taxa de mortalidade geral em cada idade com a seguinte fórmula: número de óbitos por qualquer causa em mulheres na idade  $x$  (em anos) no Brasil em 2012, dividida pela população feminina na mesma idade  $x$  no meio do ano de 2012.

As taxas calculadas anteriormente foram aplicadas em uma coorte hipotética de 10.000 mulheres, começando aos 50 anos e terminando aos 79 anos. Subsequentemente foram elaboradas tábuas de vida, para calcular o número anual de óbitos por câncer de mama, corrigindo sempre o número de mulheres sob risco a cada ano por meio da subtração pelo número total de óbitos por todas as causas no ano anterior. O programa Tabwin<sup>3</sup> foi utilizado para a tabulação do número de óbitos por idade simples (ano a ano), oriundos do SIM. Os dados sobre contingente populacional foram baseados nas estimativas intercensitárias do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Foi calculado o risco cumulativo de morte por câncer de mama entre 55 e 79 anos, assumindo que o rastreamento mamográfico iniciado aos 50 anos leva 5 anos para apresentar impacto na mortalidade por câncer de mama e que esse efeito do rastreamento permanece por mais dez anos após a sua interrupção aos 69 anos (Marmot MG, 2013). Em seguida foi somado o número anual de mortes por câncer de mama de 55 até 79 anos na coorte, obtido por meio da tábua de vida. Assim foi obtido o número acumulado de mortes por câncer de

---

<sup>3</sup> Programa desenvolvido pelo DATASUS/Ministério da Saúde primariamente para tabulação de arquivos “*Data Base File*” ou DBF.

mama no período. Por fim, esse número de óbitos foi dividido pela população inicial da coorte, resultando no risco cumulativo de mortalidade por câncer de mama em 10.000 mulheres.

Em seguida foi calculado o percentual das 10.000 mulheres com 50 anos da coorte hipotética que morrerá de câncer de mama entre 55 e 79 anos. Fórmula de cálculo: mortes cumulativas de 55 a 79 anos / população de 50 anos na coorte hipotética. Esse valor será considerado como equivalente a "taxa de eventos no grupo controle" (TEC ou CER do inglês *Control Event Rate*), segundo a expressão adotada na literatura de medicina baseada em evidências (Guyatt G et al, 2015).

Para estimar a quantidade de mortes evitadas no Brasil nesta coorte hipotética, caso esta tivesse sido exposta ao rastreamento mamográfico, foi tomado como base a medida sumário da efetividade (risco relativo) dos programas de rastreamento incluídos em metanálises de ensaios clínicos randomizados de rastreamento mamográfico (Marmot MG, 2013; Nelson HD; 2016a) e o risco de morte por câncer de mama nesta coorte (TEC explicado acima). Foi utilizada a seguinte fórmula para o cálculo de qual seria a taxa de eventos do grupo experimental (rastreado):

$$RR = \frac{TEE}{TEC} \Rightarrow TEE = RR \times TEC$$

Significado das siglas:

TEC: sigla da expressão em língua inglesa para "taxa de eventos no grupo controle", que será obtida pelo uso tábuas de vida com taxas de mortalidade nacionais por idade, conforme detalhado anteriormente.

RR: sigla para risco relativo. Será obtido por meio de metanálise de ensaios clínicos, conforme detalhado anteriormente.

TEE: sigla da expressão "taxa de eventos no grupo experimental" (*Experimental Event Rate* em inglês).

O resultado será a "taxa de eventos do grupo experimental" (TEE), que equivalerá a hipotética mortalidade cumulativa por câncer de mama de 55 a 79 anos caso o rastreamento mamográfico apresente uma cobertura e efeito relativo semelhantes aos observados nos ensaios clínicos randomizados.

O efeito absoluto do rastreamento mamográfico foi representado pela redução absoluta na mortalidade cumulativa por câncer de mama de 55 a 79 anos no Brasil. Para calcular o efeito absoluto que o rastreamento mamográfico teria no Brasil, foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\mathbf{RRA = TEE - TEC}$$

onde,

RRA: sigla para a redução absoluta do risco ou redução do risco absoluto (*absolute risk reduction* em inglês).

O efeito absoluto do rastreamento mamográfico no Brasil também foi representado pelo número necessário para convidar para o rastreamento para salvar uma vida (representado pela sigla em inglês NNS – *Number Needed to invite to Screening*), que é equivalente ao número necessário a tratar geralmente usado em ensaios clínicos de tratamento. É utilizado o número de mulheres convidadas e não efetivamente rastreadas, porque as medidas de efeito oriundas dos ensaios clínicos são baseadas em análise por intenção de tratamento, que mantém a alocação da intervenção realizada por meio de randomização. Para o cálculo do NNS foi utilizada a fórmula:

$$\mathbf{NNS = \frac{1}{RRA}}$$

Todos os passos de análise descritos anteriormente foram repetidos para as todas as 5 coortes, cada uma delas com 3 diferentes cenários. Além dessas 5 coortes foram ainda modelados os possíveis benefícios de mais duas coortes, não incluídas nos modelos: rastreamento bienal de 70 a 74 anos e rastreamento bienal de 50 a 74 anos. Na faixa etária de 40 a 49 anos a mortalidade cumulativa considerada foi a de 45 a 59 anos e na coorte rastreada de 40 a 69 anos a mortalidade cumulativa considerada foi a de 45 a 79 anos, segundo o mesmo princípio de que a redução da mortalidade levaria 5 anos para ocorrer e duraria por 10 anos após a interrupção do rastreamento. Da mesma forma, na coorte de rastreamento de 70 a 74 anos, os supostos benefícios foram modelados para iniciar aos 75 anos e persistir até os 84 anos. Embora as evidências de benefícios do rastreamento mamográfico na faixa etária de 40 a 49 anos sejam conflitantes, a inclusão dessas análises é relevante uma vez que essa é uma

prática já incorporada em larga escala na prática clínica brasileira. Atualmente até mesmo a nova diretriz da *American Cancer Society* - historicamente um dos mais influentes atores envolvidos no *advocacy* do rastreamento de mulheres jovens, já defende que a partir dos 50 anos o rastreamento passe a ser bienal e que continue anual para as mais jovens (Oeffinger et al, 2015). Embora as evidências para tal sejam questionáveis, essa é uma das diretrizes mais influentes mundialmente (Migowski, 2016c). As duas coortes adicionais abrangendo a faixa etária de 70 a 74 anos só foram incluídas nos modelos de efetividade, para fins de comparação com as estimativas de benefício absoluto da USPSTF (Miglioretti DL et al, 2016)

### 3.2 Danos associados ao rastreamento

Foram considerados como danos associados ao rastreamento mamográfico em comparação ao cenário de ausência de rastreamento: 1) mortes por câncer de mama radioinduzido pela radiação ionizante associadas às mamografias de rastreamento e de repetições em função de exames de rastreamento inconclusivos - classificados como BIRADS 0 - ou em função da investigação diagnóstica de casos falso-positivos no rastreamento; 2) mortes por suicídio em até 12 semanas após o sobrediagnóstico; 3) mortes cardiovasculares até 4 semanas após o sobrediagnóstico; 4) mortalidade cirúrgica associada à excessiva realização de mastectomia (sobretreamento); 5) mortes em decorrência de síndrome de Stewart-Treves, em decorrência de linfedema crônico como complicação da excessiva realização de mastectomia (calculada apenas para o cenário mais desfavorável ao rastreamento); 6) mortes associadas à excessiva realização de radioterapia (sobretreamento), incluindo aumento de mortes por sarcoma de mama radioinduzido, por causas cardiovasculares, por câncer de pulmão e por câncer de esôfago de 5 anos após o início até 15 anos após o término do rastreamento. Todos esses danos foram calculados tendo como referência as coortes hipotéticas de 10 mil mulheres rastreadas.

Não foram considerados os danos do excesso de biópsias, hormônioterapia, quimioterapia, terapia-alvo, cirurgias conservadoras, aumento de mastectomia contralateral desnecessária, aumento do suicídio nos médio e longo prazos (mais de 12 semanas) após o diagnóstico do câncer de mama e indução de câncer de mama ipsilateral e contralateral induzido pelo excesso de radioterapia.

Para a análise de sensibilidade dos benefícios e danos do rastreamento foram estimados três cenários distintos: melhor cenário, caso base e pior cenário.

- a) Melhor cenário: cenário mais favorável ao rastreamento mamográfico, ou seja, aumento de mortes evitadas e redução de mortes causadas pelo mesmo, quando comparado ao cenário mais provável.
- b) Caso base: cenário mais provável de acordo com as melhores evidências disponíveis.
- c) Pior cenário: cenário mais desfavorável ao rastreamento mamográfico, ou seja, redução de mortes evitadas e aumento de mortes causadas pelo mesmo, quando comparado ao caso base.

### 3.2.1 Mortes por cânceres de mama radioinduzidos pelas mamografias

O número de mortes por câncer de mama radioinduzido pela radiação ionizante das mamografias foi baseado em estudos de modelagem sobre o tema já publicados tanto na literatura nacional, quanto internacional (Corrêa RS, 2012; Miglioretti DL et al, 2016; Hendrick RE et al; 2010). O modelo brasileiro (Corrêa RS, 2012) utilizou estimativas relacionadas à mamografia digital CR (*Computed Radiology*), muito comuns no Brasil, que foram aplicados no melhor caso base do presente estudo e no pior cenário. Já as estimativas para mamografia analógica oriundas do mesmo modelo (Corrêa RS, 2012), foram aplicadas no melhor cenário do presente estudo, em função de sua menor dose de radiação no modelo original (Corrêa RS, 2012). Esse modelo foi usado em todas as estimativas e alguns parâmetros de modelos internacionais foram usados para complementar lacunas do mesmo, como no caso da periodicidade anual e no da estratificação das faixas etárias em 10 em 10 anos. Segue, abaixo, uma breve descrição da abordagem utilizada de acordo com a faixa etária e periodicidade:

Rastreamento bienal de rastreamento de 50 a 69 anos: a estimativa do estudo de modelagem brasileiro (Corrêa RS, 2012) foi aplicada em 8 mil mulheres, considerando um *Attendance Rate* de 80% no rastreamento (análise por intenção de tratamento).

Rastreamento anual de 40 a 49 anos: subtraiu-se o número de óbitos por câncer radioinduzido no rastreamento bienal de 40 a 70 no estudo de modelagem brasileiro (Corrêa RS, 2012) pela estimativa de óbitos no rastreamento bienal de 50 a 70 anos no mesmo estudo. Dessa forma foi estimado o número de óbitos associados aos cânceres de mama induzidos pelo rastreamento bienal de 40 a 49 anos. Como a periodicidade anual dobra a incidência de câncer com relação à bienal (Miglioretti DL et al, 2016) o número estimado para o

rastreamento bienal foi multiplicado por dois para se estimar o número de óbitos associados aos cânceres de mama induzidos pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos.

Rastreamento anual de 40 a 49 anos, seguido de rastreamento bienal de 50 a 59 anos: soma dos óbitos oriundos do rastreamento anual de 40 a 49 anos com os óbitos do rastreamento bienal de 50 a 69 anos, ambos do modelo brasileiro (Corrêa RS, 2012).

Rastreamento bienal de 50 a 59 anos: utilizando-se a diferença de efeito da mesma dose de radiação nas faixas etárias de 50 a 59 anos e 60 a 69 anos em um dos modelos publicados (Hendrick RE, 2010), foi possível estimar que 69% das mortes na faixa etária de 50 a 69 anos seriam oriundas de cânceres radioinduzidos pelo rastreamento mamográfico na faixa de 50 a 59 anos. Esse mesmo parâmetro também pode ser depreendido por meio do modelo feito para o Reino Unido, atingindo percentuais semelhantes (Berrington de González A, Reeves G, 2005). Por fim, esses percentuais foram aplicados no número de óbitos estimado no modelo brasileiro (Corrêa RS, 2012) para o rastreamento bienal de 50 a 69 anos. Esse tipo de redistribuição entre faixas etárias foi validado com os dados do modelo canadense, que apresentou resultados de rastreamento contínuo e estratificados por faixa etária (Yaffe MJ, Mainprize JG, 2011).

Rastreamento bienal de 60 a 69 anos: foi utilizada a proporção complementar à usada para a faixa etária de 50 a 59 anos, ou seja, 31% dos óbitos por câncer no rastreamento bienal na faixa de 50 a 69 anos no modelo brasileiro seriam resultantes da irradiação de mamografias de rastreamento feitas nessa última década.

Para todos os protocolos de rastreamento foi adicionado ainda, no pior cenário, um aumento de 10% no número de óbitos em função da radiação de exames de investigação diagnóstica subsequentes a falso-positivos no rastreamento (Miglioretti DL et al, 2016).

### 3.2.2 Cálculo do sobrediagnóstico

O cálculo do percentual de sobrediagnóstico, dentre todos os casos de câncer de mama diagnosticados no rastreamento mamográfico, foi baseado na literatura, em especial dados oriundos de ensaios clínicos randomizados nos quais o rastreamento não tenha sido oferecido ao grupo controle após o término do período de intervenção (Gøtzsche PC et al, 2013). Para a escolha de qual percentual de sobrediagnóstico seria utilizado, foi considerado ainda a periodicidade e faixa etária, para que essas características pudessem coincidir com as das coortes dos modelos.

A fórmula utilizada para o cálculo do percentual do sobrediagnóstico foi a razão entre o numerador formado pela diferença no número de cânceres no braço rastreado com mamografia com número observado no grupo controle e o denominador formado pelos cânceres detectados no rastreamento no braço com mamografia. O período escolhido para o registro desses números foi do início dos ensaios clínicos até 5 anos após o término dos mesmos, em virtude do efeito do *lead time* (Baines CJ et al, 2016).

O número de casos de sobrediagnóstico foi obtido a partir da multiplicação desse percentual de sobrediagnóstico pelo número de casos de câncer de mama que seriam detectados pelo rastreamento na coorte hipotética de 10 mil mulheres brasileiras rastreadas durante 10 anos (40 a 49 anos ou 50 a 59 anos ou 60 a 69 anos), 20 anos (50 a 69 anos) ou 30 anos (40 a 69 anos), com periodicidade anual de 40 a 49 anos e periodicidade bienal de 50 a 69 anos. O percentual de casos de câncer de mama detectados no rastreamento mamográfico é chamado na literatura de “taxa de detecção de câncer” (*cancer detection rate* ou CDR em inglês).

Para a estimativa do número de casos de câncer de mama que seriam detectados pelo rastreamento foi realizada revisão dos parâmetros estabelecidos segundo a classificação BI-RADS (American College of Radiology, 2003) e de todos os resultados nacionais da taxa de detecção de câncer com o rastreamento mamográfico publicadas na literatura (Barreto ASB et al, 2012; Camargo Júnior HS et al, 2009; ), cujos resultados estão reunidos na tabela 1. Os dois fatores considerados mais importantes para a estratificação da taxa de detecção de câncer (TDC) foram a faixa etária e se o rastreamento era subsequente ou de primeira vez, por serem considerados os fatores mais influentes para a TDC. O estudo realizado em Barretos (Mattos JCS et al, 2013) foi considerado o que melhor expressava a detecção em exames de primeira vez, sendo usada no modelo com essa finalidade, apesar de estarem certamente reduzidos pela coexistência de exames de seguimento (45% do total).

Tabela 1. Taxas de Detecção de Câncer no rastreamento mamográfico em estudos brasileiros.

Faixa etária	Taxa de Detecção de Câncer, por Município estudado			
	Barretos, SP <sup>1</sup>	Campinas, SP <sup>2</sup>	Monteiro, PB <sup>3</sup>	São Paulo, SP <sup>4</sup>
40-44	0,224	0,2	ND	ND
45-49	0,514	0,2	ND	ND
50-59	0,548	0,2	ND	ND
60-69	0,805	0,6	ND	ND
Total	0,5	0,34	0,34	0,324

Legenda: ND = Não Disponível; SP = São Paulo; PB = Paraíba. Referências: 1. Mattos JCS et al, 2013; 2. Camargo Júnior HS et al, 2009; 3. Barreto ASB et al, 2012; 4. Caetano S et al, 2013. Fonte: Elaboração própria.

Em função da limitação dos dados disponíveis na literatura para a estimação da TDC, tanto com relação à sua representatividade, quanto com relação à completude das informações por faixa etária, foram utilizados também os dados nacionais do SISMAMA (Passman LJ et al, 2011), referentes ao ano de 2012 (Brasil, 2017). No ano de 2012 o SISMAMA estava no auge de sua utilização em todo o país, existindo ainda assim algumas limitações. No SISMAMA, a unidade são os exames e não as mulheres e não há relacionamento entre os exames de mamografia com os respectivos exames histopatológicos de uma mesma mulher. Outro problema é a discrepância entre o número de mamografias com laudo indicativo de biópsia (BI-RADS 4 e 5), que foi de 38.445 e o de exames histopatológicos solicitados a partir de alteração no rastreamento, tendo estes últimos um número menor de registros no sistema do que o esperado (9.017). Essa perda foi considerada como aleatória e foi aplicada a mesma proporção de malignidade dos 9.017 para um quantitativo de 38.445 exames esperados. Considerando esse quantitativo foi calculada a TDC para o rastreamento mamográfico de seguimento (a partir da segunda rodada de rastreio) por faixa etária. A fórmula utilizada para o cálculo da TDC foi o número de casos de câncer de mama detectados a cada 100 mamografias de rastreamento (INCA, 2014).

### 3.2.3 Mortes por suicídio após o sobrediagnóstico

Foram calculadas a mortalidade por suicídio por idade detalhada (por ano) na população brasileira em 2012. A partir dessa mortalidade foram construídas tábuas de vida para cada idade (em anos) considerando como número inicial apenas as mulheres que sofrerem sobrediagnóstico em cada idade de acordo com o modelo adotado. O número de mortes por suicídio em função do excessivo diagnóstico de câncer de mama (sobrediagnóstico) foi estimado a partir do principal estudo publicado sobre o tema (Fang F et al, 2012), considerando o excesso de mortes nas primeiras 12 semanas após o diagnóstico. Esse excesso de risco de suicídio (risco relativo) foi aplicado em um quarto do número de óbitos por suicídio da população brasileira em 2012, usando cálculo semelhante ao que foi feito para estimar os benefícios do rastreamento. A principal diferença é que foram feitas tantas coortes quanto o número de anos em que houve rastreamento e essas coortes de

mulheres sobrediagnosticadas em cada idade não continuavam a serem seguidas no ano seguinte, tendo em vista o efeito de apenas 12 semanas. Como se trata de eventos que ocorreram logo após o diagnóstico, só foram consideradas as idades em que houve rastreamento e, por conseguinte, sobrediagnóstico de câncer de mama. Por exemplo, no rastreamento anual a partir dos quarenta anos, foram criadas a coorte de mulheres sobrediagnosticadas aos 40 anos, a coorte sobrediagnosticada aos 41 anos e assim por diante. Outra diferença é que em vez de calcular a RRA, foi calculada, de maneira análoga, o aumento de risco absoluto (em inglês *Absolute Risk Increase* ou ARI). Ao final do processo o número excedente de óbitos por suicídio para cada uma das coortes de sobrediagnosticadas foi somado, resultando no número total de óbitos excedentes por suicídio. Os códigos da CID 10 para classificação de suicídio foram: X60 à X84 e Y87.

#### 3.2.4 Mortes cardiovasculares após o sobrediagnóstico

Foram calculadas a mortalidade por doenças cardiovasculares por idade detalhada (por ano) na população brasileira em 2012. A partir dessa mortalidade foram construídas tábuas de vida para cada idade (em anos) considerando como número inicial apenas as mulheres que sofrerem sobrediagnóstico em cada idade de acordo com o modelo adotado. O número de mortes cardiovasculares em função do excessivo diagnóstico de câncer de mama (sobrediagnóstico) foi estimado a partir do principal estudo publicado sobre o tema (Fang F et al, 2012), considerando o excesso de mortes nas primeiras 4 semanas após o diagnóstico, respeitando a duração do efeito observado nesse estudo e também para que não houvesse sobreposição com efeitos adversos do tratamento oncológico. O método de cálculo foi análogo ao usado para o aumento de óbitos por suicídio, descrito anteriormente. A principal diferença foi a duração dos danos: apenas 4 semanas nesse caso. Os códigos da CID 10 usados para classificação das mortes cardiovasculares estão no apêndice B.

#### 3.2.5 Excesso de mastectomias e mortes associadas

A partir do número de mulheres sobrediagnosticadas foi estimado o número de sobretratadas com mastectomia. Para o cálculo do excesso de mastectomias foi primeiramente calculado o percentual de casos de câncer de mama não palpável que são tratados com mastectomia segunda a literatura (Jørgensen et al, 2015; Ribeiro RA et al, 2013). Esse percentual foi aplicado ao número estimado de casos de sobrediagnóstico na coorte hipotética (descrito no tópico 6.2.1.). Esse mesmo procedimento foi utilizado para o percentual de casos

abordados inicialmente com cirurgia conservadora que sofrem reoperação com conversão para mastectomia em até três meses após a cirurgia inicial (Jeevan R et al, 2012). Dessa forma obteve-se o excesso de mastectomias associadas ao rastreamento mamográfico, que representa o número de mulheres sob-risco de complicações desse tipo de tratamento.

A mortalidade cirúrgica associada à excessiva realização de mastectomia (sobretreamento) foi baseada na proporção de mortes até 30 dias após a cirurgia, disponível na literatura (Marmot MG et al, 2012). Foi utilizado o percentual de reconstrução mamária reportado por um estudo brasileiro (Ribeiro RA et al, 2013) e o respectivo aumento da mortalidade cirúrgica associado aos casos de cirurgia de reconstrução (Marmot MG et al, 2012). Por fim, foi calculado o total de óbitos decorrentes do sobretreamento com mastectomia por meio da soma dos óbitos desses dois grupos (com ou sem reconstrução).

No pior cenário, foram incluídas no modelo também as mortes em função de uma complicação rara, mas altamente letal decorrente de linfedema crônico pós-mastectomia: o linfoangiossarcoma de membro superior ou síndrome de Stewart-Treves. Para o cálculo do número de mortes em decorrência dessa síndrome, foi calculada a sua incidência pós-mastectomia em decorrência de linfedema crônico como complicação da excessiva realização de mastectomia (sobretreamento) de acordo com a literatura, assim como a sobrevida estimada para esses casos (Wierzbicka-Hainaut E, Guillet G, 2010). Para o cálculo de mulheres sob risco dessa complicação, foi primeiramente calculado o percentual de casos de câncer de mama não palpável que são tratados com mastectomia segunda a literatura e esse percentual foi aplicado ao número estimado de casos de sobrediagnóstico na coorte hipotética, conforme descrito anteriormente.

No melhor cenário as mortes por complicação cirúrgica não foram incluídas entre os danos, considerando que as mesmas poderiam ter sido contabilizadas como mortes por câncer de mama nos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico.

### **3.2.6 Excesso de radioterapia adjuvante e mortes associadas**

As mortes associadas à excessiva realização de radioterapia (sobretreamento), incluindo aumento de mortes por infarto agudo do miocárdio, por câncer de pulmão, por câncer de esôfago e por embolia pulmonar, foram baseadas nos riscos relativos obtidos em metanálises de ensaios clínicos de tratamento de câncer de mama localizado. Foi obtido o percentual de cirurgias conservadoras a partir de parâmetros da literatura (Sagara et al, 2015)

e o percentual de casos de câncer de mama estágio 0 e I tratados com cirurgia conservadora que são tratados também com radioterapia adjuvante (Ribeiro RA et al, 2013). Esses percentuais foram aplicados ao número estimado de casos de sobrediagnóstico na coorte hipotética (descrito em 6.2.1), para se obter o número de mulheres sobretratadas com radioterapia adjuvante nas coortes modeladas.

Foram então construídas tábuas de vida para cada coorte de mulheres sobretratadas para cada idade detalhada em anos e para cada um dos cinco protocolos de rastreamento avaliados. Em cada uma dessas tábuas de vida o número inicial foi apenas o de mulheres sobretratadas com radioterapia adjuvante para cada idade (em anos) nos quais sofreram sobretratamento. Então, foi criada uma coorte para cada idade e para cada protocolo de rastreamento. Por exemplo, mulheres submetidas ao protocolo de rastreamento bienal de 50 a 69 anos e sobretratadas aos 50 anos de idade formaram uma coorte diferente daquelas submetidas ao mesmo protocolo de rastreamento, mas sobretratadas aos 52 anos. Da mesma forma, mulheres submetidas ao protocolo de rastreamento bienal de 50 a 69 anos e sobretratadas aos 50 anos de idade formaram uma coorte diferente daquelas submetidas ao protocolo de rastreamento anual de 40 a 49 anos, seguido de bienal de 50 a 69 anos. A partir dessas tábuas de vida foram feitos cálculos semelhantes aos realizados para os cálculos dos benefícios do rastreamento e descritos anteriormente, com duas diferenças principais. A primeira é que foi calculado o aumento de risco absoluto e não redução e a segunda é que em vez de câncer de mama foram utilizadas mortalidades por causas associadas aos danos da radioterapia adjuvante. Essas causas foram selecionadas a partir de metanálises de ensaios clínicos de radioterapia adjuvante comparados à ausência desse tratamento (Clarke M et al, 2005; Taylor C et al, 2017), utilizando como critério de seleção a existência de risco relativo de aumento de mortalidade com significância estatística (IC 95% ou valor de  $p < 0,05$ ). Os grupos de danos foram divididos em doenças cardiovasculares, câncer de pulmão, câncer de esôfago e tromboembolismo pulmonar. Foram calculadas mortalidades por idades detalhada para cada um desses grupos de causas com o uso do software Tabwin e com uso de dados de mortalidade do SIM e dados populacionais disponibilizados pelo IBGE, de forma semelhante ao feito que foi feito nas tábuas de vida para estimativas de benefícios do rastreamento.

No caso base foram utilizadas estimativas de aumento de risco relativo para doenças cardiovasculares e câncer de pulmão compatíveis com as doses radiação dos tratamentos atuais publicadas na literatura. Como não existe evidência de qualidade sobre o aumento de

risco de doenças cardiovasculares ou câncer de pulmão nesse contexto, foi realizada uma estimativa de aumento de RR com as técnicas atuais de radioterapia para o presente estudo. Primeiramente foram usados os dados de metanálises de ensaios clínicos com doses mais antigas e a partir da dose total para coração e pulmões foi estimado o excesso de RR (ERR) por dose de radiação em Gray (Gy)<sup>4</sup>. Para o coração o ERR por Gy foi de 0,04 (IC 95%: 0,02 – 0,06) e para os pulmões o ERR por Gy foi de 0,11 (IC 95%: 0,05 – 0,20) (Taylor C et al, 2017). Foram calculadas as doses médias utilizadas atualmente, oriundas da média de doses de 647 regimes publicados na literatura entre 2010 e 2015, considerando a dose de 5,7 Gy para os pulmões e 4,4 Gy para o coração (Taylor C et al, 2017). Depois essas doses modernas foram multiplicadas pelo ERR por Gy respectivamente para pulmões e mama. Assim foram obtidos novos aumentos de riscos relativo de câncer de pulmão e doença cardíaca após radioterapia adjuvante (respectivamente 1,627 e 1,180).

Os óbitos por angiossarcoma associados ao sobretratamento com radioterapia adjuvante só foram incluídos no pior cenário, em virtude das incertezas na literatura sobre a magnitude do aumento de risco de óbito (Taylor C et al, 2017). Para o cálculo do número de óbitos por angiossarcoma foram utilizados o número de casos sobretratados com radioterapia em cada faixa etária foi multiplicado pelo percentual de mulheres tratadas com radioterapia adjuvante para câncer de mama que desenvolvem sarcoma de mama em excesso quando comparado à incidência esperada para esse tipo de câncer (Sheth GR et al, 2012). Em seguida, esse número foi multiplicado pelo percentual de mulheres que morrem em 5 anos (73%) (Sheth GR et al, 2012).

### 3.2.7 Falso-positivos

Foram obtidos da literatura a distribuição de resultados falso-positivos de acordo faixa etária, periodicidade do rastreamento e densidade mamária (Kerlikowske K et al, 2013). Foram considerados falso-positivos as mamografias de rastreamento que resultaram em reconvocação das mulheres para a realização de nova avaliação - seja por exames de imagem ou histológica - sem posterior confirmação do diagnóstico de câncer em até um ano após a mamografia inicial alterada. Como exames de rastreamento positivos (alterados) foram considerados os classificados como BI-RADS 0, 3, 4 ou 5. Com base nos dados do estudo original, foi calculado o número de mulheres em cada faixa etária e categoria de densidade

---

<sup>4</sup> Gray é a unidade de medida de dose de radiação ionizante absorvida por unidade de massa.

mamária e aplicados os percentuais cumulativos de falso-positivos em cada extrato. Em seguida, foram somadas todas as categorias de densidade mamária de cada faixa etária. Após esse passo os resultados foram padronizados para 10 mil mulheres, pois o estudo original foi realizado com centenas de milhares de mulheres (Kerlikowske K et al, 2013). Por fim, foi considerada *Attendance rate* compatível com a observada nos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico, usada também no cálculo de outros danos do rastreamento no modelo.

### 3.2.8 Excesso de biópsias

Os números de biópsia em excesso foram obtidos com a soma daqueles exames oriundos de rastreamento falso-positivos com aqueles originários da investigação de sobrediagnóstico. Nesse último caso, os números de biópsias excedentes foram calculados a partir das estimativas de sobrediagnóstico, já detalhadas anteriormente. Foram obtidos da literatura a distribuição de resultados falso-positivos com indicação de biópsia de acordo faixa etária, periodicidade do rastreamento e densidade mamária (Kerlikowske K et al, 2013). Com base nos dados do estudo original, foi calculado o número de mulheres em cada faixa etária e categoria de densidade mamária e aplicados os percentuais cumulativos de falsos-positivos com indicação de biópsia em cada extrato. Em seguida, foram somadas todas as categorias de densidade mamária de cada faixa etária. Depois, os resultados foram padronizados para 10 mil mulheres, pois o estudo original foi realizado com centenas de milhares de mulheres (Kerlikowske K et al, 2013). Por fim, foi considerada *Attendance rate* compatível com a observada nos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico, usada também no cálculo de outros danos do rastreamento no modelo.

### 3.3 Análises de sensibilidade

O objetivo das análises de sensibilidade foi variar diversos parâmetros dos modelos dentro de valores plausíveis, de forma a avaliar o impacto dessas mudanças em variações nas estimativas de óbitos causados ou evitados pelo rastreamento mamográfico no Brasil. A seguir serão descritos com detalhes as alterações feitas nos modelos para cada um dos três cenários utilizados.

Benefícios do rastreamento anual de 40 a 49 anos: no melhor cenário foi usado o RR da última revisão sistemática da USPSTF (Nelson HD et al, 2016b). No caso base e no pior cenário foi considerado como efeito nulo.

Benefícios do rastreamento bienal de 50 a 59 anos: O RR da última revisão sistemática da USPSTF (Nelson HD et al, 2016b) foi usado para o caso base e os valores do intervalo e confiança de 95% foram usados para o pior e melhor cenários.

Benefícios do rastreamento bienal de 60 a 69 anos: O RR da última revisão sistemática da USPSTF (Nelson HD et al, 2016b) foi usado para o caso base e os valores do intervalo e confiança de 95% foram usados para o pior e melhor cenários.

Benefícios do rastreamento bienal de 50 a 69 anos: O RR da última revisão sistemática da USPSTF (Nelson HD et al, 2016b) foi usado para o caso base e os valores do intervalo e confiança de 95% foram usados para o pior e melhor cenários. Foi feita ainda uma análise adicional com o RR utilizado pelo Painel Independente do Reino Unido (Marmot MG et al, 2012).

Benefícios do rastreamento anual de 40 a 49 anos, seguido pelo bienal de 50 a 69 anos: no melhor cenário, para o rastreamento de 40 a 49 anos, foi utilizado o valor de RR da última revisão sistemática da USPSTF (Nelson HD et al, 2016b) e para a faixa etária de 50 a 69 anos foi utilizado o valor superior do intervalo de confiança dessa mesma metanálise para essa faixa etária. O RR da última revisão sistemática da USPSTF (Nelson HD et al, 2016b) foi usado para o caso base para o rastreamento de 50 a 69 anos e para 40 a 49 anos foi considerado o valor nulo. Para o pior cenário foi utilizado o valor inferior do intervalo de confiança dessa mesma metanálise para a faixa de 50 a 69 anos e para 40 a 49 anos foi considerado o valor nulo.

Para a comparação com as estimativas de eficácia feitas pela USPSTF para os EUA foi estendido o tempo de rastreamento bienal do modelo de 50 até 74 anos, usando o mesmo relativo sugerido pela estimativa pontual da metanálise da USPSTF (Nelson HD et al, 2016b).

Na análise de sensibilidade dos danos, as estimativas utilizadas para cada um dos cenários foram as seguintes:

Morte por câncer de mama radioinduzido pela radiação das mamografias: No melhor cenário foram utilizadas as estimativas baseadas em dados brasileiros para mamografia analógica. Para o caso base foram utilizadas as estimativas baseadas no mesmo estudo brasileiro, só que para mamografia digital CR. Para o pior cenário além do uso das estimativas para os mamógrafos digitais CR foram ainda acrescentadas as doses adicionais de radiação oriundas da investigação diagnóstica dos casos falso-positivos no rastreamento, conforme detalhado anteriormente.

Mortes por suicídio associadas ao sobrediagnóstico: no caso base foi usada a estimativa pontual de RR, sendo os limites do IC de 95% utilizados para o pior e o melhor cenário (tabela 3).

Mortes cardiovasculares associadas ao sobrediagnóstico: no caso base foi usada a estimativa pontual de RR, sendo os limites do IC de 95% utilizados para o pior e o melhor cenário (tabela 3).

Óbitos cirúrgicos associados ao excesso de mastectomias: não foram incluídos no melhor cenário.

Síndrome de Stewart-Treves: considerada apenas no pior cenário (tabela 3)

Mortes cardiovasculares associadas à radioterapia adjuvante: no pior cenário foi utilizada a estimativa pontual de aumento de RR oriunda da mais recente metanálise de ensaios clínicos de radioterapia adjuvante (Taylor C et al, 2017) (tabela 3). Esses dados disponíveis na literatura são de tratamentos antigos em virtude do longo tempo de observação necessário para se quantificar todos os danos. Isso pode ter aumentado as doses de radiação comparadas aos regimes atuais de radioterapia e por isso seu uso no pior cenário. Já para o caso base e para o melhor cenário, foram utilizadas as estimativas de RR calculadas para o presente modelo para doses médias usadas na radioterapia moderna segundo a literatura, conforme explicado anteriormente. Outra diferença é que para o caso base e para o pior cenário foram usados os mesmos códigos da CID 10 utilizados na metanálise de origem (Taylor C et al, 2017), enquanto no melhor cenário foram utilizados menos códigos da CID 10, selecionados especialmente para a análises de sensibilidade de acordo com a maior plausibilidade biológica (apêndice C). Também foi utilizada uma variação no período de duração do aumento de risco para fins de análise de sensibilidade. Sendo assim, o período de duração do aumento de risco foi menor no melhor cenário, quando comparado ao caso base e ao pior cenário. Para esses dois últimos cenários o aumento de risco iniciou-se imediatamente após o sobretratamento e persistiu por 20 anos, seguindo o observado na metanálise de ensaios clínicos (Taylor C et al, 2017). Já no melhor cenário o aumento de risco no modelo iniciou-se apenas no quinto ano após o tratamento e termina após 15 anos.

Mortes por câncer de pulmão associadas à radioterapia adjuvante: no pior cenário foi utilizada a estimativa pontual de aumento de RR oriunda da mais recente metanálise de ensaios clínicos de radioterapia adjuvante (tabela 3). Para o caso base e o melhor cenário, foram utilizadas as estimativas de RR calculadas para o presente modelo para doses médias

usadas na radioterapia moderna segundo a literatura. Para todos os três cenários o aumento de risco iniciou-se no décimo primeiro ano após o sobretratamento e persistiu até o vigésimo ano, seguindo o observado na metanálise de ensaios clínicos (Taylor C et al, 2017).

Mortes por câncer de esôfago associadas à radioterapia adjuvante: considerado apenas no pior cenário, tendo sido utilizada a estimativa pontual da metanálise de ensaios clínicos de radioterapia (Taylor C et al, 2017) (tabela 3). O aumento de risco no modelo iniciou-se no sexto ano após o sobretratamento e persistiu até o décimo sexto ano.

Mortes por tromboembolismo pulmonar associado à radioterapia adjuvante: considerado apenas no pior cenário, tendo sido utilizada a estimativa pontual da metanálise de ensaios clínicos de radioterapia (Taylor C et al, 2017) (tabela 3). O aumento de risco no modelo iniciou-se no sexto ano após o sobretratamento e persistiu até o décimo sexto ano.

Sarcoma de mama radioinduzido: considerado apenas no pior cenário (tabela 3).

Além dos três cenários, foram realizadas as seguintes análises de sensibilidade adicionais:

- 1) Avaliação do impacto dos benefícios do rastreamento utilizando outros valores de risco relativo do benefício do rastreamento disponíveis na literatura (tabela2).
- 2) Avaliação do impacto dos benefícios do rastreamento com extensão do rastreamento bienal até 74 anos.
- 3) Avaliação de cenários adicionais de número de cânceres de mama radioinduzidos pelas mamografias de rastreamento com mudanças na *attendance rate* do rastreamento.

As tabelas 2 e 3 apresentam uma síntese dos parâmetros da literatura usados nos modelos como uma das bases para estimar a efetividade do rastreamento mamográfico na redução da mortalidade por câncer de mama no Brasil e nos danos associados a esse rastreamento.

Tabela 2 - Parâmetros oriundos da literatura utilizados para estimação dos benefícios do rastreamento nos modelos.

Risco relativo por faixa etária	Valores	Referências
40-49 anos (melhor cenário)	92% (IC 95%: 0,75-1,02)	Nelson 2016b
40-49 anos (análise de sensibilidade)	93% (IC 95%: 0,80-1,09)	Moss, 2015
40-49 anos (análise de sensibilidade)	88% (IC 95%: 0,73-1,003)	Nelson 2016a
50-59 anos	86% (IC 95%: 0,68-0,97)	Nelson 2016b
60-69 anos	67% (IC 95%: 0,54-0,83)	Nelson 2016b
50-69 anos (análise de sensibilidade)	80% (IC 95%: 0,73-0,89)	Marmot, 2012
50-69 anos	78% (IC 95%: 0,68-0,90)	Nelson 2016b
70-74 anos	80% (IC 95%: 0,51-1,28)	Nelson 2016b

Legenda: RR = Risco Relativo; IC = Intervalo de Confiança

Fonte: Elaboração própria

Tabela 3 - Parâmetros oriundos da literatura utilizados para estimação dos danos do rastreamento nos modelos.

Parâmetros	Valores	Referências
Adesão ao rastreamento	80%	Marmot, 2012
Número de casos de câncer radioinduzido pelas mamografias por 100 mil mulheres rastreadas		
50 - 69 anos, bienal	2,32	Corrêa, 2012
Percentual cumulativo de falso-positivos*	Diversos, de acordo com a faixa etária, periodicidade do rastreamento e densidade mamária	Kerlikowske, 2013
Percentual cumulativo de biópsias em excesso*		
Taxa de detecção de câncer na primeira rodada do rastreamento		
Aos 40 anos	0,22%	Mattos, 2013
Aos 50 anos	0,55%	Mattos, 2013
Percentual de sobrediagnóstico por faixa etária		
40-49 anos	41%	Baines, 2016
50-59 anos	25%	
60-69 anos	28%	Welch, 2006
Percentual de casos nos estádios 0 e I tratados cirurgicamente	100%	Sagara et al, 2015

Percentual de cirurgia conservadora nos estádios 0 e I	73%	Ribeiro et al, 2013
Percentual de mastectomia nos estádios 0 e I	27%	
Percentual de reoperação com mastectomia após cirurgia conservadora	7,70%	Jeevan et al, 2012
Percentual de radioterapia adjuvante após cirurgias conservadoras	100%	Ribeiro et al, 2013
Mortalidade cirúrgica pós-mastectomia	0,24%	El-Tamer, 2007
Percentual de reconstrução pós-mastectomia	70,00%	Ribeiro et al, 2013
<b>Síndrome de Stewart-Treves</b>		
Incidência pós mastectomia	0,07%	Wierzbicka-Hainaut et al, 2010
Sobrevida em 5 anos	10%	
RR de suicídio após diagnóstico de câncer de mama	3,4 (IC 95%: 1,3 - 6,9)	Fang et al, 2012
RR de morte cardiovascular após diagnóstico de câncer de mama	1,8 (IC 95%: 1,2 - 2,4)	
RR de câncer de pulmão após radioterapia adjuvante	2,13 (IC 95%: 1,14 - 3,98)	Taylor et al, 2017
RR de câncer de doenças cardiovasculares após radioterapia adjuvante	1,3 (IC 95%: 1,15 - 1,46)	
RR de câncer de TEP após radioterapia adjuvante	2,1 (IC 95%: 1,11 - 3,90)	
RR de câncer de câncer de esôfago após radioterapia adjuvante	2,51 (IC 95%: 1,08 - 5,72)	
Incidência adicional de sarcoma de mama em até 15 anos após radioterapia adjuvante	0,09%	Sheth GR et al, 2012
Sobrevida em 5 anos de sarcoma de mama radioinduzido	27%	

Fonte: elaboração própria

### 3.4 Particularidades dos cálculos por UF

As análises por UF são relevantes em função das importantes diferenças de mortalidade entre as unidades da federação e também em função da relativa autonomia dos gestores estaduais. Todos os cálculos feitos para o Brasil foram refeitos para cada uma das 27 Unidades da Federação. Para isso todas as taxas de mortalidade, usadas nos cálculos dos benefícios e riscos do rastreamento, foram calculadas com dados reais de cada do SIM

oriundos da população residente em cada unidade da federação. Como números de mortalidade específica estratificados por idade detalhada foram muito baixos, especialmente nos estados de Roraima, Amapá e Acre, foi utilizada a média aritmética do número de óbitos de quatro anos (2012-2015) para todas as UF, tanto no cálculo da mortalidade geral, quanto na mortalidade por todas as causas específicas incluídas nos modelos. No denominador das taxas de mortalidade foram utilizadas as estimativas intercensitárias do IBGE para população feminina residente por UF e idade. Contudo, essas estimativas não são calculadas pelo IBGE por UF e idade detalhada em anos e tiveram que ser calculadas. Para isso, foi utilizado um método de interpolação, para viabilizar a inferência dos valores intermediários a partir dos dados quinquenais disponíveis pelo IBGE. Para este fim foram utilizados os multiplicadores de Sprague os quais possibilitam a abertura em idades individuais dos óbitos agrupados em intervalos quinquenais de idade (IBGE, 2018). Dessa forma, a soma dos óbitos associados às cinco idades simples da Tábua Completa de Mortalidade reproduz automaticamente os óbitos do correspondente grupo etário quinquenal das Tábuas Abreviadas disponibilizadas pelo IBGE. Os coeficientes de Sprague foram escolhidos por serem os mais utilizados pelo IBGE e por estudos demográficos em geral para desagregação de dados populacionais. Por fim, foi calculada a média aritmética das estimativas populacionais por idade detalhada e UF dos anos de 2012 a 2015.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Resultados para o Brasil

A TDC no rastreamento mamográfico estimada por faixa etária, a partir de dados nacionais, está resumida na tabela 4. Para fins de comparação a tabela com a TDC por faixa etária nos EUA também estão descritos na tabela. Ela aumenta com a idade, com exceção do rastreamento de primeira vez, que tende a ser maior do que os subsequentes o captar casos prevalentes. O número estimado de casos de câncer de mama detectados no rastreamento por faixa etária pode ser encontrado na tabela 4.

Tabela 4. Taxas de Detecção de Câncer por faixa etária

Faixa etária	TDC (%)	
	Brasil	BCSC (EUA)
40 anos*	0,224	ND
41-44 anos	0,178	0,265
45-49 anos	0,258	0,364
50-54 anos	0,330	0,428
55-59 anos	0,438	0,467
60-64 anos	0,557	0,570
65-69 anos	0,675	0,612

\*exame de primeira vez. A partir de 41 anos são subsequentes.

Legenda: TDC = Taxa de Detecção de Câncer

BCSC = Breast Cancer Screening Consortium

EUA = Estados Unidos da América

ND = Não Disponível

Fonte: Brasil: elaboração própria

BCSC: NCI-funded Breast Cancer Surveillance Consortium (HHSN261201100031C). Disponível

em: [http://www.bcsc-research.org/statistics/performance/screening/2009/rate\\_age.html](http://www.bcsc-research.org/statistics/performance/screening/2009/rate_age.html).

Acessado em: 28/06/2017

No apêndice D pode ser encontrada uma das tábuas de vida construídas para a estimativas da efetividade do rastreamento mamográfico no Brasil. No total foram construídas 196 tábuas de vida como essa para estimativas de benefícios e 13.440 para estimativas de danos do rastreamento no Brasil como um todo e por UF.

Mesmo considerando a existência de eficácia do rastreamento de 40 a 49 anos (melhor cenário), o número necessário a convidar para o rastreamento para se evitar um óbito por câncer de mama (NNS) foi 7 vezes menor do que o do rastreamento bienal de 50 a 69 anos no caso base (tabela 5). O benefício absoluto do rastreamento bienal de 50 a 69 anos estimado

para o Brasil foi semelhante ao observado nos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico (tabela 6), mas foi cerca da metade da estimativa do efeito do rastreamento no Reino Unido na década atual (tabela 5). Os RR estão exibidos na forma de percentuais.

Tabela 5 – Comparação da efetividade do rastreamento mamográfico entre Brasil e Reino Unido

Medidas de efetividade do Rastreamento	Efetividade do rastreamento		
	50-69 anos trienal / bienal		40-49 anual
	Reino Unido*	Brasil	Brasil
Risco Relativo (RR)	80%	80%	93%
Mulheres convidadas para o rastreamento (n)	10000	10000	10000
Mortes por câncer de mama evitadas (n)	43	21	3
NNS	235	481	3.387

Legenda: NNS = Número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito

\*Fonte: Para Reino Unido: Marmot MG et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. A report jointly commissioned by Cancer Research UK and the Department of Health (England). London, 2012. Para o Brasil: Elaboração própria

Tabela 6 – Comparação da efetividade do rastreamento mamográfico entre Brasil e os ensaios clínicos randomizados, 10 mil mulheres por 10 anos.

Faixa Etária e Risco Relativo*	Número de mortes por câncer de mama evitadas pelo rastreamento	
	Brasil	Ensaio clínico*
40-49 anos, 0,92	3,4	2,9
50-59 anos, 0,86	8,3	7,7
60-69 anos, 0,67	23,0	21,3
70-74 anos, 0,80	11,0	13

\*Nelson 2016b

Fonte: Elaboração própria

O menor efeito absoluto e consequente maior NNS foi o estimado para o rastreamento anual na faixa etária de 40 a 49 anos (cerca de 3 mil, mesmo se considerando o melhor cenário), sendo cerca de duas vezes e meia maior do que o observado na faixa de 50 a 59 anos, que por sua vez é quase o triplo do observado na faixa de 60 a 69 anos (Tabela 7). A superioridade do benefício absoluto do rastreamento na faixa etária de 60 a 69 anos também fica evidente no número de óbitos por câncer de mama evitados no rastreamento, sendo quase 3 vezes maior do que o da faixa de 50 a 59 anos e cerca de sete vezes maior do que na faixa de 40 a 49 anos, mesmo considerando a existência de eficácia nessa última faixa etária (Tabela 7). A RRA no melhor cenário para o rastreamento bienal de 50 a 69 anos é quase 10

vezes maior do que a RRA no melhor cenário para o rastreamento anual de 40 a 49 anos (Tabela 7). Os RR estão exibidos em percentual para fins de comparação com as RRA.

Tabela 7 – Efetividade do rastreamento de acordo com população-alvo e cenário

Faixa etária	RR	RRA (%)	NNS	Mortes evitadas*
40-49 anos (melhor cenário)	92%	0,034%	2964	3,37
40-49 anos (análise de sensibilidade)	93%	0,030%	3387	2,95
40-49 anos (análise de sensibilidade)	88%	0,051%	1976	5,06
50-59 anos (caso base)	86%	0,083%	1205	8,30
50-59 anos (melhor cenário)	68%	0,190%	527	18,97
50-59 anos (pior cenário)	97%	0,018%	5623	1,78
60-69 anos (caso base)	67%	0,230%	435	22,98
60-69 anos (melhor cenário)	54%	0,320%	312	32,03
60-69 anos (pior cenário)	83%	0,118%	845	11,84
50-69 anos (caso base)	78%	0,229%	437	22,86
50-69 anos (melhor cenário)	69%	0,322%	310	32,22
50-69 anos (pior cenário)	90%	0,104%	962	10,39
50-69 anos (análise de sensibilidade)	80%	0,208%	481	20,78
70-74 anos (análise de sensibilidade)	80%	0,110%	910	10,99
50-74 anos (análise de sensibilidade)	80%	0,255%	392	25,49

Legenda: RR = Risco Relativo; RRA = Redução do Risco Absoluto;

NNS = número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito por câncer de mama

\*Mortes evitadas em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento durante toda a faixa etária

Fonte: Elaboração própria

Com relação aos danos, essa situação se inverte. O rastreamento anual na faixa etária de 40 a 49 anos aproximadamente dobra os danos, como resultados falso-positivos e excesso de biópsias, quando comparado ao rastreamento bienal na faixa etária de 50 a 59 anos ou de 60 a 69 anos, além de também gerar mais casos de sobrediagnóstico e sobretratamento (quadros 6 e 7). O quadro 7 apresenta resultados 2 mil mulheres convidadas para o rastreamento, para fins de comparabilidade com os resultados apresentados pela revisão sistemática da colaboração Cochrane. De acordo com os três cenários avaliados, o percentual máximo estimado das sobrediagnosticadas que são sobretratadas com mastectomia ou radioterapia adjuvante ficaria entre 93,7 e 95,1%, considerando a ausência de sobreposição dessas modalidades de tratamento. As estimativas detalhadas de óbitos associados ao sobretratamento com mastectomia podem ser encontradas no apêndice E.

Quadro 6 – Benefícios e danos do rastreamento mamográfico no caso base, para 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento com mamografia por 10 anos, de acordo com faixa etária e periodicidade.

Periodicidade		anual	bienio	
Faixa etária		40 - 49 anos	50 - 59 anos	60 - 69 anos
Benefícios	Óbitos por câncer de mama evitados (n)	0	8	23
Danos	Falso-positivos (n)	5088	2659	2515
	Excesso de biópsias (n)	871	409	383
	Sobrediagnóstico (n)	72	41	61
	Sobretratadas com mastectomia (n)	19	11	17
	Sobretratadas com radioterapia (n)	49	28	41

Fonte: Elaboração própria

Quadro 7 – Benefícios e danos do rastreamento mamográfico no caso base, para 2 mil mulheres convidadas para o rastreamento com mamografia por 10 anos, de acordo com faixa etária e periodicidade.

Periodicidade		anual	bienio	
Faixa etária		40 - 49 anos	50 - 59 anos	60 - 69 anos
Benefícios	Óbitos por câncer de mama evitados (n)	0	2	5
Danos	Falso-positivos (n)	1018	532	503
	Excesso de biópsias (n)	174	82	77
	Sobrediagnóstico (n)	14	8	12
	Sobretratadas com mastectomia (n)	5	3	4
	Sobretratadas com radioterapia (n)	10	6	8

Fonte: Elaboração própria

O menor número de óbitos provocados pelo rastreamento ocorre com o rastreamento bienio de 50 a 59 anos, seguido pelo anual de 40 a 49 anos e pelo bienio de 60 a 69 anos (tabelas 8, 9 e 10). Isso faz com que a razão entre mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento seja superior na faixa de 50 a 59 anos do que na de 60 a 69 anos (16,42 contra 12,41) (tabelas 9 e 10). Ainda assim, o benefício líquido do rastreamento em termos absolutos (óbitos evitados menos óbitos causados pelo rastreamento) é bastante superior na faixa etária de 60 a 69 anos quando comparado a de 50 a 59 anos (tabelas 9 e 10). Mesmo considerando o melhor cenário, tanto a razão entre mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento, quanto o benefício líquido do rastreamento seriam muito inferiores no rastreamento anual de 40 a 49 anos quando comparado ao rastreamento bienio nas faixas etárias de 50 a 59 anos e de 60 a 69 anos (tabelas 8, 9 e 10).

Tabela 8 – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 40 a 49 anos, estimativas para o Brasil, 2012

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico anual de 40 a 49 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	3,374019991	0	0
NNS (para evitar um óbito por câncer de mama)	2964	NA	NA
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,5440	0,8416	0,9257600000
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,071320111	0,087796704
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,07264067	0,196921606	0,328202677
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,080784324	0,080784324	0,146568175
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,027104242
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,020338937
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,031941995
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0,000185427	0,00148342	0,00364674
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,000585527	0,002342107	0,002342107
<b>Total de óbitos provocados pelo rastreamento</b>	<b>0,698195948</b>	<b>1,194451568</b>	<b>1,573701577</b>
<b>Malefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos causados)</b>	<b>-2,675824043</b>	<b>1,194451568</b>	<b>1,573701577</b>

\* Número de óbitos causados menos número de óbitos evitados pelo rastreamento

Legendas: NNS = número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar; NA = não se aplica

Fonte: Elaboração própria

Tabela 9 – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento bienal de 50 a 59 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 50 a 59 anos, estimativas para o Brasil, 2012

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico bienal de 50 a 59 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	18,96841846	8,298683077	1,778289231
NNS (para evitar uma morte por câncer de mama)	527	1205	5623
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,0831	0,1285	0,1413415385
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,040478091	0,049829465
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,103126005	0,256875117	0,428125194
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,075348421	0,075348421	0,1357954
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,028417535
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,022996463
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,018128842
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0,000110176	0,000881405	0,002166787
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,000822104	0,003288415	0,003288415
Total de óbitos provocados pelo rastreamento	0,262483629	0,505363756	0,830089639
Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)	18,70593483	7,793319321	0,948199592
Razão de vidas salvas para cada vida perdida	72,2651487	16,42120745	2,142285781

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento

Legendas: NNS = número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar

Fonte: Elaboração própria

Tabela 10 – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento bienal de 60 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 60 a 69 anos, estimativas para o Brasil, 2012

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico bienal de 60 a 69 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	32,02626449	22,97536365	11,8357934
NNS (para evitar uma morte por câncer de mama)	312	435	845
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,0369	0,0571	0,0628184615
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,060631421	0,07463868
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,672913851	1,55771056	2,596184267
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,151427468	0,151427468	0,272907558
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,073008539
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,089292778
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,027154873
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0,000215372	0,001722979	0,004235658
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,005698599	0,022794396	0,022794396
<b>Total de óbitos provocados pelo rastreamento</b>	<b>0,867178367</b>	<b>1,851394517</b>	<b>3,22303521</b>
<b>Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)</b>	<b>31,15908612</b>	<b>21,12396914</b>	<b>8,612758187</b>
<b>Razão de vidas salvas para cada vida perdida</b>	<b>36,93157682</b>	<b>12,4097611</b>	<b>3,672250728</b>

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento

Legendas: NNS = número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar

Fonte: Elaboração própria

De todos os protocolos de rastreamento avaliados o mais eficiente foi o rastreamento bienal de 60 a 69 anos (tabela 10). Com apenas cinco rodadas de rastreamento em dez anos ele evita um número semelhante de óbitos do que o rastreamento bienal de 50 a 69 anos (tabela 11) e do que o rastreamento anual de 40 a 49 anos seguido pelo rastreamento bienal de 50 a 69 anos (tabela 12). A razão entre mortes evitadas e causadas pelo rastreamento e o

benefício líquido também são semelhantes no rastreamento bienal de 60 a 69 anos e no bienal de 50 a 69. Já o rastreamento anual de 40 a 49 anos seguido pelo rastreamento bienal de 50 a 69 anos apresenta a pior razão entre mortes evitadas e causadas pelo rastreamento comparada aos outros protocolos de rastreamento estudados, com exceção do anual de 40 a 49 anos isolado.

Tabela 11 - Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 50 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico, estimativas para o Brasil, 2012.

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico bienal de 50 a 69 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	32,21620549	22,86311358	10,39232435
NNS (para evitar uma morte por câncer de mama)	310	437	962
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,1200	0,1856	0,2041600000
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,101109512	0,124468145
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,492211651	1,141707036	1,90284506
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,212719581	0,212719581	0,383370218
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,097356972
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,106740808
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,045283715
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0,000229776	0,001838204	0,004518919
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,004076686	0,016306745	0,016306745
<b>Total de óbitos provocados pelo rastreamento</b>	<b>0,829237693</b>	<b>1,659281078</b>	<b>2,885050582</b>
<b>Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)</b>	<b>31,3869678</b>	<b>21,2038325</b>	<b>7,507273771</b>
<b>Razão de vidas salvas para cada vida perdida</b>	<b>38,85038722</b>	<b>13,77892744</b>	<b>3,602128995</b>

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento  
 Legendas: NNS = número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;  
 TEP = Tromboembolismo pulmonar  
 Fonte: Elaboração própria

Tabela 12 – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos, seguido pelo rastreamento bienal de 50 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico, estimativas para o Brasil, 2012.

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico anual de 40 a 49 anos, seguido de rastreamento bienal de 50 a 69 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	34,80599853	22,30656542	10,13934792
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,6640	1,0272	1,1299200000
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,172429623	0,212264849
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,54589635	1,292558005	2,071783218
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,281852997	0,281852997	0,509125049
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,11977973
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,122851277
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,07722571
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0,000396549	0,003172394	0,007798803
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,003500749	0,014002996	0,014002996
<b>Total de óbitos provocados pelo rastreamento</b>	<b>1,495646646</b>	<b>2,791216015</b>	<b>4,264751633</b>
<b>Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)</b>	<b>33,31035188</b>	<b>19,5153494</b>	<b>5,874596283</b>
<b>Razão de vidas salvas para cada vida perdida</b>	<b>23,27153852</b>	<b>7,991701571</b>	<b>2,377476765</b>

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento  
 Legendas: NNS = número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;  
 TEP = Tromboembolismo pulmonar  
 Fonte: Elaboração própria

No rastreamento anual na faixa etária de 40 a 49 anos, os cânceres radioinduzidos pelas mamografias são a principal causa de morte, em todos os três cenários (tabela 13). Em seguida, aparecem as mortes decorrentes do sobretratamento com radioterapia (21,97%, 23,25% e 35,21% respectivamente no melhor cenário, caso base e pior cenário). Em terceiro lugar, vem as mortes decorrentes do sobretratamento com mastectomia. Por fim, aparecem as mortes decorrentes diretamente do sobrediagnóstico (0,11%, 0,32% e 0,38% respectivamente no melhor cenário, caso base e pior cenário).

Tabela 13 - Percentual de causas de óbito associadas ao rastreamento anual de 40 a 49 anos

Causa do óbito	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Câncer de Mama Radioinduzido pelas Mamografias	77,92	70,46	58,83
Sobretratamento com Cirurgia	0,00	5,97	5,58
Sobretratamento com Radioterapia (doenças cardiovasculares)	10,40	16,49	20,86
Sobretratamento com Radioterapia (câncer de pulmão)	11,57	6,76	9,31
Sobretratamento com Radioterapia (câncer de esôfago)	0,00	0,00	1,72
Sobretratamento com Radioterapia (embolia pulmonar)	0,00	0,00	1,29
Sobretratamento com Radioterapia (sarcomas)	0,00	0,00	2,03
Sobrediagnóstico (suicídio)	0,03	0,12	0,23
Sobrediagnóstico (doenças cardiovasculares)	0,08	0,20	0,15

Fonte: elaboração própria

No rastreamento bienal na faixa etária de 50 a 59 anos, as mortes decorrentes do sobretratamento com radioterapia são a principal causa de morte em todos os três cenários (com 67,99%, 65,74% e 76,31% respectivamente no melhor cenário, caso base e pior cenário). Os cânceres radioinduzidos pelas mamografias aparecem em segundo lugar em todos os cenários (tabela 14). Em terceiro lugar, vem as mortes decorrentes do sobretratamento com mastectomia. Por fim, aparecem as mortes decorrentes diretamente do sobrediagnóstico (0,36%, 0,83% e 0,66% respectivamente no melhor cenário, caso base e pior cenário).

Tabela 14 - Percentual de causas de óbito associadas ao rastreamento bienal de 50 a 59 anos

Causa do óbito	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Câncer de Mama Radioinduzido pelas Mamografias	31,65	25,43	17,03
Sobretratamento com Cirurgia	0,00	8,01	6,00
Sobretratamento com Radioterapia (doenças cardiovasculares)	39,29	50,83	51,58
Sobretratamento com Radioterapia (câncer de pulmão)	28,71	14,91	16,36
Sobretratamento com Radioterapia (câncer de esôfago)	0,00	0,00	3,42
Sobretratamento com Radioterapia (embolia pulmonar)	0,00	0,00	2,77
Sobretratamento com Radioterapia (sarcomas)	0,00	0,00	2,18
Sobrediagnóstico (suicídio)	0,04	0,17	0,26
Sobrediagnóstico (doenças cardiovasculares)	0,31	0,65	0,40

Fonte: elaboração própria

No rastreamento bienal na faixa etária de 60 a 69 anos, as mortes decorrentes do sobretratamento com radioterapia são a principal causa de morte, em todos os três cenários (95,06%, 92,32% e 94,90% respectivamente no melhor cenário, caso base e pior cenário) (tabela 15). Os cânceres radioinduzidos pelas mamografias aparecem em seguida. Em terceiro lugar, vem as mortes decorrentes do sobretratamento com mastectomia. Por fim, aparecem as mortes decorrentes diretamente do sobrediagnóstico (0,68%, 1,32% e 0,84% respectivamente no melhor cenário, caso base e pior cenário).

Tabela 15 - Percentual de causas de óbito associadas ao rastreamento bienal de 60 a 69 anos

Causa do óbito	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Câncer de Mama Radioinduzido pelas Mamografias	4,26	3,08	1,95
Sobretratamento com Cirurgia	0,00	3,27	2,32
Sobretratamento com Radioterapia (doenças cardiovasculares)	77,60	84,14	80,55
Sobretratamento com Radioterapia (câncer de pulmão)	17,46	8,18	8,47
Sobretratamento com Radioterapia (câncer de esôfago)	0,00	0,00	2,27
Sobretratamento com Radioterapia (embolia pulmonar)	0,00	0,00	2,77
Sobretratamento com Radioterapia (sarcoma)	0,00	0,00	0,84
Sobrediagnóstico (suicídio)	0,02	0,09	0,13
Sobrediagnóstico (doenças cardiovasculares)	0,66	1,23	0,71

Fonte: elaboração própria

No rastreamento de acordo com as recomendações ministeriais (bienal de 50 a 69 anos), as mortes decorrentes do sobretratamento com radioterapia são a principal causa de morte, em todos os três cenários (85,01%, 81,63% e 87,89% respectivamente no melhor cenário, caso base e pior cenário) (tabela 16). Em seguida, aparecem os cânceres radioinduzidos pelas mamografias. Em terceiro lugar, vem as mortes decorrentes do sobretratamento com mastectomia. Por fim, aparecem as mortes decorrentes diretamente do sobrediagnóstico (0,52%, 1,09% e 0,72% respectivamente no melhor cenário, caso base e pior cenário). Dividindo-se os óbitos provocados pelo rastreamento em grupos de doenças, o primeiro lugar é ocupado pelas doenças cardiovasculares em todos os cenários avaliados (59,85%, 69,79% e 70,22% respectivamente no melhor cenário, caso base e pior cenário) e em segundo lugar aparecem os cânceres secundários.

Tabela 16 - Percentual de causas de óbito associadas ao rastreamento bienal de 50 a 69 anos

Causa do óbito	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Câncer de Mama Radioinduzido pelas Mamografias	14,47	11,19	7,08
Sobretratamento com Cirurgia	0,00	6,09	4,31
Sobretratamento com Radioterapia (doenças cardiovasculares)	59,36	68,81	65,96
Sobretratamento com Radioterapia (câncer de pulmão)	25,65	12,82	13,29
Sobretratamento com Radioterapia (câncer de esôfago)	0,00	0,00	3,37
Sobretratamento com Radioterapia (embolia pulmonar)	0,00	0,00	3,70
Sobretratamento com Radioterapia (sarcomas)	0,00	0,00	1,57
Sobrediagnóstico (suicídio)	0,03	0,11	0,16
Sobrediagnóstico (doenças cardiovasculares)	0,49	0,98	0,57

Fonte: elaboração própria

No rastreamento anual de 40 a 49 anos seguido do rastreamento bienal de 50 a 69 anos, os danos decorrentes do sobretratamento com radioterapia são a principal causa de morte em todos os três cenários (55,34%, 56,41% e 68,02% respectivamente no melhor cenário, caso base e pior cenário), em seguida aparecem as mortes decorrentes dos cânceres radioinduzidos pelas mamografias (tabela 17). Em terceiro lugar, vem as mortes decorrentes do sobretratamento com mastectomia. Por fim, aparecem as mortes decorrentes diretamente do sobrediagnóstico (0,26%, 0,62% e 0,51% respectivamente no melhor cenário, caso base e pior cenário).

Tabela 17 - Percentual de causas de óbito associadas ao rastreamento anual de 40 a 49 anos, seguido de rastreamento bienal de 50 a 69 anos

Causa do óbito	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Câncer de Mama Radioinduzido pelas Mamografias	44,40	36,80	26,49
Sobretratamento com Cirurgia	0,00	6,18	4,98
Sobretratamento com Radioterapia (doenças cardiovasculares)	36,50	46,31	48,58
Sobretratamento com Radioterapia (câncer de pulmão)	18,84	10,10	11,94
Sobretratamento com Radioterapia (câncer de esôfago)	0,00	0,00	2,81
Sobretratamento com Radioterapia (embolia pulmonar)	0,00	0,00	2,88
Sobretratamento com Radioterapia (sarcomas)	0,00	0,00	1,81
Sobrediagnóstico (suicídio)	0,03	0,11	0,18
Sobrediagnóstico (doenças cardiovasculares)	0,23	0,50	0,33

Fonte: elaboração própria

#### 4.2 Resultados por Unidade da Federação

Os seis estados com maiores benefícios absolutos do rastreamento na faixa etária de 50 a 69 anos, incluem o Rio de Janeiro, o Distrito Federal, todos os três estados da região Sul e São Paulo (Tabela 18). Dos doze estados com menores benefícios absolutos do rastreamento na faixa etária de 50 a 69 anos, todos são da região Norte ou Nordeste (Tabela 18). Assumindo o melhor cenário onde se considera a existência de eficácia do rastreamento na faixa etária de 40 a 49 anos, os quatro estados com maior efetividade são os mesmos com maiores efeitos nas mulheres de 50 a 69 anos (Tabela 18).

Tabela 18 – Estimativas do número de óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento por 10 mil mulheres rastreadas no período, por Unidade da Federação

UF	40-49 anos, anual (melhor cenário)	50-69 anos, bienal (melhor cenário)	50-69 anos, bienal (caso base)	50-69 anos, bienal (pior cenário)
RJ	4,544318425	52,4281765	37,207093	16,912315
DF	4,100985917	42,7524871	30,34047472	13,79112487
RS	3,744779673	40,55090354	28,77806058	13,08093663
SC	3,804653235	36,86766171	26,16414702	11,8927941
SP	3,558962836	36,48914748	25,89552402	11,77069273
PR	3,42861956	33,93061211	24,07978924	10,94535874
SE	3,71182339	33,87883703	24,04304563	10,92865711
MS	3,617654618	33,39935123	23,70276539	10,77398427
RR	2,607329416	33,18921606	23,55363721	10,70619873
GO	3,159538637	31,71522588	22,50757966	10,23071803
PE	3,636098294	31,17078377	22,12120138	10,05509154
ES	3,458238033	30,04546486	21,32258796	9,692085437
MT	3,016993285	29,37032653	20,84345754	9,474298881
CE	3,297286521	29,24184432	20,75227661	9,432853006
MG	2,951564494	28,63820681	20,3238887	9,238131228
AM	3,316408087	28,50069456	20,22629936	9,193772437
RN	3,278838595	26,60984521	18,88440628	8,583821036
AC	2,994255728	25,82301112	18,32600789	8,330003586
AL	2,738074878	24,46091626	17,35935993	7,890618149
PI	3,2106242	23,9375554	16,98794254	7,721792066
PB	2,966192409	23,72624503	16,83798035	7,65362743
BA	2,923841335	23,35539965	16,57479975	7,533999888
PA	2,322156044	20,49142365	14,54230066	6,610136662
RO	2,444529091	20,38637581	14,46775058	6,576250262
TO	2,136345641	20,38187474	14,46455627	6,574798303
MA	2,084433581	20,18411096	14,32420778	6,511003537
AP	3,205007432	15,62708886	11,09019209	5,040996405

Ordem decrescente de acordo com o caso base

Fonte: elaboração própria

Os estados onde os danos do rastreamento de 40 a 49 anos são maiores são Rio de Janeiro, Alagoas, Goiás, Pernambuco, Mato Grosso do Sul e Rio Grande do Sul (Tabela 19). No caso base e “pior cenário” para o rastreamento anual de 40 a 49 anos, os malefícios do rastreamento mamográfico não são contrabalançados por benefícios e há um dano ou malefício líquido (*net harm* em inglês) na mesma magnitude apresentada na tabela 19.

Tabela 19 – Estimativas do número de óbitos causados pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos por 10 mil mulheres rastreadas no período, por Unidade da Federação.

UF	40-49 anos (melhor cenário)	40-49 anos (caso base)	40-49 anos (pior cenário)
RJ	0,76160946	1,298796031	1,748501472
AL	0,70543028	1,249408522	1,636796094
GO	0,730601998	1,241635214	1,651772344
PE	0,72199504	1,235935453	1,649161287
MS	0,72023385	1,235510742	1,642691022
RS	0,768399486	1,232594393	1,668175474
SP	0,720308214	1,211626775	1,61349053
PB	0,70968711	1,210556017	1,591281483
PR	0,722444157	1,208612685	1,606104496
SE	0,687783906	1,202532495	1,573869677
MA	0,690456053	1,196267459	1,564013834
TO	0,688223077	1,195360885	1,554128634
AC	0,724180265	1,194179143	1,554462985
ES	0,700170276	1,193726501	1,588988792
MT	0,69279802	1,192054545	1,564042971
CE	0,722584211	1,192019849	1,569573787
SC	0,718944868	1,189463291	1,570870786
RN	0,705401847	1,187421627	1,544661449
PI	0,676672267	1,170142921	1,514135101
MG	0,684247262	1,167812911	1,539147038
RO	0,677377672	1,159736019	1,49135515
DF	0,689608022	1,154262048	1,490893988
BA	0,670772214	1,153523687	1,498134347
RR	0,640332494	1,124555476	1,422304305
PA	0,654644915	1,117448928	1,409149308
AM	0,673819915	1,11520365	1,415283455
AP	0,616312279	1,07816207	1,338510975

Ordem decrescente de acordo com o caso base

Fonte: elaboração própria

No rastreamento na faixa etária de 50 a 69 anos, considerando o caso base, os maiores danos do rastreamento ocorrem nos estados do Rio de Janeiro, Maranhão, Goiás, Piauí e Mato Grosso do Sul (Tabela 20). Nessa faixa etária, o estado do Rio de Janeiro tem os maiores danos nos três cenários avaliados (Tabela 20).

Tabela 20 – Estimativas do número de óbitos causados pelo rastreamento bienal de 50 a 69 anos por 10 mil mulheres rastreadas no período, por Unidade da Federação.

UF	50-69 anos (melhor cenário)	50-69 anos (caso base)	50-69 anos (pior cenário)
RJ	1,126128321	2,455713575	4,233094818
MA	0,895010692	2,154619236	3,668327326
GO	1,044381641	1,943157914	3,329354344
PI	0,84060362	1,833253346	3,108896173
MS	0,911807636	1,82937398	3,119901834
PR	0,979249558	1,827500857	3,187650455
RO	0,905062108	1,82244959	3,119789066
TO	0,795107971	1,782636366	3,019424749
PE	0,924413718	1,776613258	3,122623541
PB	0,886653262	1,768109487	3,03898913
MT	0,840225667	1,768038181	3,013984997
RR	0,941955089	1,768008982	3,003607105
RS	1,015700802	1,737732224	3,126800815
AL	0,799929806	1,735546006	2,94071295
SC	0,892589378	1,714968138	3,003335614
SP	0,893763939	1,711128233	3,029483618
ES	0,82353907	1,675666042	2,924492084
CE	0,882463621	1,669262817	2,927592876
SE	0,699087218	1,575334746	2,658275627
AC	0,805239308	1,571477423	2,640396768
DF	0,848238247	1,569434744	2,683534584
MG	0,75945414	1,5434884	2,742083321
AM	0,80737611	1,471796682	2,476846492
RN	0,753082841	1,455217234	2,470662765
PA	0,709888999	1,437533789	2,391542455
BA	0,645169148	1,382774016	2,355119698
AP	0,629008084	1,302373406	2,156929545

Ordem decrescente de acordo com o caso base

Fonte: elaboração própria

Nos três cenários avaliados para o rastreamento bienal de 50 a 69 anos, os seis maiores benefícios líquidos ocorrem no estado do Rio de Janeiro, Distrito Federal, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo e Sergipe. Já os menores benefícios líquidos são observados nos estados do Amapá, Maranhão, Roraima, Tocantins e Pará (Tabela 21). Os 12 menores benefícios líquidos são ocorrem exclusivamente em estados do Norte e Nordeste (Tabela 21). Considerando a existência de eficácia do rastreamento anual de 40 a 49 anos (melhor cenário), os piores benefícios líquidos foram estimados para os estados do Maranhão, Tocantins, Pará, Rondônia e Roraima (Tabela 21).

Tabela 21 – Benefício líquido do rastreamento mamográfico por Unidade da Federação (em número de óbitos por câncer de mama evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento por 10 mil mulheres rastreadas no período).

UF	40-49 anos, anual (melhor cenário)	50-69 anos, bienal (melhor cenário)	50-69 anos, bienal (caso base)	50-69 anos, bienal (pior cenário)
RJ	3,782708965	51,30204817	34,75137942	12,67922018
DF	3,411377894	41,90424885	28,77103997	11,10759029
RS	2,976380187	39,53520274	27,04032835	9,954135811
SC	3,085708367	35,97507233	24,44917888	8,889458486
SP	2,838654622	35,59538354	24,18439578	8,741209116
SE	3,024039484	33,17974981	22,46771089	8,270381479
PR	2,706175403	32,95136255	22,25228838	7,757708289
MS	2,897420768	32,48754359	21,87339141	7,654082433
RR	1,966996922	32,24726097	21,78562822	7,702591625
GO	2,428936639	30,67084424	20,56442174	6,901363682
PE	2,914103254	30,24637005	20,34458812	6,932467996
ES	2,758067757	29,22192579	19,64692192	6,767593353
CE	2,574702311	28,3593807	19,0830138	6,50526013
MT	2,324195265	28,53010086	19,07541936	6,460313884
MG	2,267317232	27,87875267	18,7804003	6,496047907
AM	2,642588172	27,69331844	18,75450268	6,716925945
RN	2,573436748	25,85676237	17,42918905	6,113158271
AC	2,270075464	25,01777181	16,75453047	5,689606818
AL	2,032644598	23,66098646	15,62381392	4,9499052
BA	2,253069122	22,7102305	15,19202574	5,17888019
PI	2,533951933	23,09695178	15,1546892	4,612895893
PB	2,256505299	22,83959177	15,06987086	4,6146383
PA	1,667511129	19,78153465	13,10476687	4,218594207
TO	1,448122563	19,58676677	12,6819199	3,555373553
RO	1,76715142	19,4813137	12,64530099	3,456461196
MA	1,393977528	19,28910027	12,16958854	2,842676211
AP	2,588695154	14,99808077	9,787818685	2,88406686

Ordem decrescente de acordo com o caso base

Fonte: elaboração própria

Os resultados detalhados por UF com todos os tipos de danos do rastreamento, em todos os protocolos e nos três cenários avaliados podem ser encontrados no apêndice F. Foram produzidas versões das tabelas de 8 a 12, para cada uma das 27 UF, resultando em 135 tabelas adicionais. Em função do grande número de tabelas, foram selecionadas para apresentação na tese apenas as relativas à UF com resultados extremos na avaliação de riscos e benefícios: Rio de Janeiro, Amapá e Maranhão (este último apenas para o rastreamento

anual de 40 a 49 anos). No Maranhão, mesmo considerando o melhor cenário de eficácia do rastreamento anual de 40 a 49 anos, quando os danos mais prováveis são incluídos nas análises o possível benefício líquido fica reduzido a apenas 0,1977 por 10 mil mulheres convidadas por 10 anos (apêndice F).

#### 4.3 Análises de sensibilidade adicionais

As tabelas 22 e 23 mostram análises de sensibilidade para o número de óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias. A tabela 22 apresenta a variação desse parâmetro de acordo com: a) número de mulheres rastreadas, sendo 8 mil relativos ao desconto de 20% de não adesão ao rastreamento (*Attendance rate* de 80%); b) tipo de mamografia, se digital CR ou analógica; c) protocolo de rastreamento, ou seja, periodicidade e população-alvo.

Tabela 22 - Número de óbitos por câncer radioinduzido por número de mulheres rastreadas, tipo de mamografia e protocolo de rastreamento.

Protocolo de Rastreamento	Número de óbitos por câncer radioinduzido por número de mulheres rastreadas e tipo de mamografia			
	Mamografia CR		Analógica	
	10000	8000	10000	8000
40-49, anual	1,05	0,84	0,68	0,54
50-59, bienal	0,16	0,13	0,10	0,08
60-69, bienal	0,07	0,06	0,05	0,04
50-69, bienal	0,23	0,19	0,15	0,12
40-49, anual + 50-69, bienal	1,28	1,03	0,83	0,66

Legenda: CR = Computed Radiography

Fonte: Elaboração Própria

A tabela 23 mostra os mesmos resultados da tabela 22, mas acrescentando a radiação média adicional relativa à investigação diagnóstica de casos falso-positivos. Foi usado o parâmetro de 10% de aumento médio distribuído por todas as mulheres rastreadas (Miglioretti DL, 2016).

Tabela 23 - Número de óbitos por câncer radioinduzido por número de mulheres rastreadas, tipo de mamografia e protocolo de rastreamento, considerando a radiação adicional oriunda da investigação diagnóstica de casos falso-positivos.

Protocolo de Rastreamento	Número de óbitos por câncer radioinduzido por número de mulheres rastreadas e tipo de mamografia			
	Mamografia CR		Analógica	
	10000	8000	10000	8000
40-49, anual	1,16	0,93	0,75	0,60
50-59, bienal	0,18	0,14	0,11	0,09
60-69, bienal	0,08	0,06	0,05	0,04
50-69, bienal	0,26	0,20	0,17	0,13
40-49, anual + 50-69, bienal	1,41	1,13	0,91	0,73

Legenda: CR = Computed Radiography

Fonte: Elaboração Própria

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Vantagens da abordagem adotada

Esse é o estudo mais amplo sobre estimativa de riscos do rastreamento do câncer de mama na já publicado na literatura mundial, até onde foi possível saber, avaliando o impacto absoluto do rastreamento mamográfico não somente pelas mortes evitadas pelo mesmo, mas também considerando um amplo espectro de mortes causadas pelo rastreamento. Uma limitação da literatura sobre a efetividade do rastreamento é que a mesma é calculada em termos da redução na mortalidade por câncer de mama, sem considerar as mortes causadas pelo rastreamento. Os danos do rastreamento, mesmo quando considerados, são geralmente expressos apenas pelo número de diagnósticos falsos-positivo e de sobrediagnóstico, mas não consideram as mortes causadas pelo mesmo. Essas medidas de dano são desfechos intermediários e não expressam diretamente os danos sofridos pelas mulheres seja em redução da sobrevida seja em qualidade de vida, além de serem conceitos de difícil compreensão para a população em geral e até mesmo para profissionais de saúde. Os modelos que incorporam as mortes causadas pelo rastreamento nas análises geralmente são muito limitados com relação aos tipos de óbitos considerados. É comum, por exemplo, que óbitos por câncer de mama induzido pela radiação das mamografias de rastreamento sejam considerados como a única causa de morte atribuída ao rastreamento, na maioria das vezes excluindo até mesmo a radiação ionizante associada aos casos falso-positivos (Corrêa RS, 2012; Yaffe MJ, Mainprize JG, 2011; Hendrick RE, 2010; Miglioretti DL et al, 2016). Esses estudos geralmente comparam apenas essas estimativas de óbito com as mortes evitadas pelo rastreamento (geralmente com estimativas que superdimensionam seu efeito), concluindo de forma enviesada que os benefícios superam os riscos. Mesmo outros modelos que consideram outros tipos de riscos do rastreamento (Baum M, 2013; Marmot MG et al, 2012) são menos abrangentes em termos de danos do rastreamento do que o presente modelo.

Essa limitação na avaliação dos danos do rastreamento também tem impacto direto nas diretrizes clínicas. Por exemplo, a diretriz da CTFPHC considera como principais danos do rastreamento os resultados falso-positivos e falso-negativos das mamografias, excesso de exames adicionais, seguidos de ansiedade, exposição à radiação e só então sobrediagnóstico, considerado o menor importante da lista (Fitzpatrick-Lewis D et al, 2011). Dessa forma em momento nenhum os óbitos associados ao rastreamento são considerados na elaboração as recomendações, a despeito de essa ser considerada uma das diretrizes mais críticas sobre o

rastreamento mamográfico. A revisão sistemática da Cochrane só estimou a proporção de falso-positivos e de sobretratamento entre os danos do rastreamento (Gotszche PC et al, 2013), de forma semelhante a outra revisão sistemática que pretendeu sintetizar todos os riscos e benefícios do rastreamento mamográfico (Myers ER et al, 2015).

Até onde foi possível saber, o presente estudo também é o primeiro avaliar os benefícios absolutos do rastreamento mamográfico na mortalidade por câncer de mama em um país em desenvolvimento. Em países em desenvolvimento geralmente as taxas de incidência e de mortalidade por câncer de mama são mais baixas do que em países desenvolvidos onde foram feitos todos os ensaios clínicos mamográficos. Essa menor incidência e mortalidade resultam em menor efetividade do rastreamento mamográfico nos países em desenvolvimento, os quais atualmente são responsáveis por cerca de 60% das mortes por câncer de mama no mundo (Da Costa Vieira RA et al, 2017). Isso implica em menor efeito absoluto do rastreamento mamográfico, mesmo assumindo que o efeito relativo continua o mesmo dos ensaios clínicos, o que é por si só uma assunção questionável. Apesar disso, em geral as diretrizes clínicas de rastreamento elaboradas em países desenvolvidos vêm sendo incorporadas de forma acrítica pelo restante do mundo (Migowski A et al, 2016c).

Diversos modelos publicados sobre custo-efetividade do rastreamento mamográfico, ignoram os danos associados a essa intervenção. Eles supõem que a mudança da distribuição de estadiamento se traduz em mudanças de sobrevida, sem considerar que a maior parte dessa mudança se deve ao viés de tempo de antecipação e do sobrediagnóstico. Esse problema é muito frequente e afeta inclusive modelos propostos para o Brasil e o modelo adotado pela Organização Mundial de Saúde (Ribeiro RA et al, 2013; Ginsberg GM et al, 2012; Zelle SG et al, 2012; Zelle SG et al, 2012; Zelle SG et al, 2013; Niëns LM et al, 2014).

Outro erro encontrado, por exemplo, no modelo utilizado pela última diretriz da *American Cancer Society* (Oeffinger KC et al, 2015), é o uso de taxas de incidência de câncer de mama para se determinar a faixa etária alvo do rastreamento. Como o rastreamento aumenta o número de casos detectados (diagnosticados), diretrizes como a da *American Cancer Society* indicam o rastreamento baseadas nesse critério, sem considerar que grande parte destes casos detectados é sobrediagnóstico. Como o rastreamento de mulheres jovens é muito difundido nos EUA – e no Brasil – o sobrediagnóstico oriundo dessa prática acaba se convertendo em argumento para a sua recomendação, gerando um ciclo vicioso que perpetua

práticas equivocadas e gera excesso de danos (Migowski A et al, 2016c). Já o desfecho mortalidade, utilizado no presente modelo, não é influenciado pelo sobrediagnóstico.

## 5.2 Efetividade do rastreamento mamográfico no Brasil

O cálculo do benefício absoluto do rastreamento no Brasil revelou um impacto consideravelmente inferior ao relatado na literatura em modelos criados para países desenvolvidos, mesmo com o uso da mesma redução de risco relativo. Construindo tábuas de vida para a população brasileira de 2012 e usando a mortalidade geral e específica por câncer de mama para mulheres brasileiras em 2012, o percentual de mulheres com 50 que morrerão de câncer de mama entre 55 e 79 anos no Brasil seria de 1,04%. Esse valor seria o equivalente a chamada "taxa de evento no grupo controle" e seria reduzida pelo rastreamento de 50 a 69 anos. Já para o Reino Unido, por exemplo, esse valor seria de 2,13%<sup>5</sup>. Como resultado, mesmo usando o mesmo risco relativo (80%), espera-se 0,21% de redução absoluta na mortalidade cumulativa por câncer de mama de 55-79 anos caso as recomendações de rastreamento mamográfico sejam seguidas e não 0,43% de redução absoluta como previsto para o Reino Unido (Marmot MG et al, 2012). O NNS no Brasil seria de 481,12 e não de 235 como no Reino Unido. Portanto, nesse cenário, se 10 mil mulheres brasileiras forem convidadas para o rastreamento mamográfico bianual por 20 anos, teríamos 20,79 mortes por câncer de mama evitadas e não 43 como no Reino Unido, de acordo com o painel independente (Marmot MG et al, 2012). Em um modelo feito para os EUA, a estimativa de número de mortes por câncer de mama evitadas com rastreamento bianual de 50 a 74 anos foi de 62,7 por 10 mil mulheres (Miglioretti DL et al, 2016), comparado a 25,49 por 10 mil no presente modelo para a mesma faixa etária e periodicidade.

Embora a USPSTF inclua o rastreamento bianual de 70 a 74 anos em suas recomendações, essa opção é assumidamente baseada em modelagem, já que a revisão sistemática encomendada pela própria força-tarefa não identificou eficácia estatisticamente significativa na redução da mortalidade por câncer de mama (RR de 0,80 com IC 95% de 0,51

---

<sup>5</sup> Originalmente seria 1,70% e 2,13% foi a estimativa feita pelo painel independente do Reino Unido para a mortalidade cumulativa atual caso não existisse rastreamento populacional desde o final da década de 1980

to 1,28) (Miglioretti DL et al, 2016). Esse resultado inconclusivo deve-se principalmente ao fato dessa faixa etária ter sido pouco estudada nos ensaios clínicos de rastreamento.

A estimativa de efetividade do rastreamento no Brasil reduz ainda mais quando usados riscos relativos menores na análise de sensibilidade. Estimando uma redução relativa de 15% da mortalidade por câncer de mama sugerido pela Revisão Cochrane (Gotszche PC et al, 2013), por exemplo, com o rastreamento de 50 a 69 anos teríamos 0,16% de redução absoluta na mortalidade cumulativa de 55 a 79 anos no Brasil, NNS de 641,50 e teríamos 15,60 mortes por câncer de mama evitadas. Mas deve-se considerar que essa proposta de risco relativo da revisão Cochrane se refere aos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico em geral, nos quais as mulheres com idades entre 40 a 49 anos foram o grupo mais estudado, o que também explica a redução absoluta de risco mais compatível com as estimadas para a faixa etária de 40 a 49 anos no presente estudo (0,05%).

Na revisão da CTFPHC, foi estimado que, com rastreamento de periodicidade bienal ou trienal, para se evitar um óbito por câncer de mama seria necessário rastrear 2.108 e 721 mulheres respectivamente nas faixas etárias de 40 a 49 e 50 a 69 anos (Fitzpatrick-Lewis et al, 2011). Os autores não deixam claro se fizeram os cálculos considerando o número de mulheres convidadas ou efetivamente rastreadas e nem quais foram os riscos relativos usados nas análises, o que dificulta a comparação com os resultados aqui apresentados.

Apesar de ter sido o grupo etário mais estudado nos ensaios clínicos, o risco relativo para redução de mortalidade por câncer de mama não foi estatisticamente significativo nas metanálises mais recentes (Siu AL, USPSTF, 2016). Dessa forma, o mais correto seria considerar o rastreamento de mulheres com menos de 50 anos como não efetivo, já que a hipótese nula da ausência de efeito não foi rejeitada. Mesmo, no melhor cenário, imaginando que a estimativa pontual de risco relativo fosse significativa, a relação entre riscos e benefícios do rastreamento é desfavorável no geral e limítrofe (1,48 óbitos evitados por 10 mil convidadas) no que se refere à diferença entre óbitos teoricamente evitados e óbitos causados pelo rastreamento, considerando a magnitude mais provável dos danos (caso base). Nesse caso para se evitar cerca de 3 mortes por câncer de mama, considerando um RR de 92% (Nelson HD et al, 2016b) a RAR seria de 0,03% e seria necessário convidar cerca de 3 mil mulheres para o rastreamento anual por dez anos, tendo como consequência 5.088 falso-positivos, 871 biópsias desnecessárias, 72 casos de sobrediagnóstico, cerca de 20 casos de sobretratamento com mastectomia e cerca de 50 casos de sobretratamento com radioterapia.

Nesse mesmo cenário, considerando uma RR de 88%, a RAR seria de 0,05%, valor idêntico estimado pela revisão sistemática da Colaboração Cochrane (Gotszche PC et al, 2013), com base nos ensaios clínicos de rastreamento.

Alguns fatores explicam esses resultados desfavoráveis em mulheres com menos de 50 anos, como menor incidência e mortalidade por câncer de mama nessa faixa etária e maior densidade mamária. No Brasil, segundo o modelo adotado, a o percentual de óbitos na faixa etária de 45 e 59 anos foi de 0,42% e, portanto, o efeito absoluto do rastreamento de 40 a 49 anos é menor do que em mulheres mais velhas. O racional biológico dessa ausência de eficácia também encontra respaldo em outros achados, como a falta de redução de estágio por meio do rastreamento nessa faixa etária, ao contrário do que ocorre em mulheres com 50 anos ou mais (Nelson HD et al, 2016a). Mesmo que desconsiderássemos todas essas evidências e assumíssemos que existe alguma eficácia no rastreamento mamográfico de 40 a 49 anos, ainda assim o benefício absoluto seria sete vezes menor do que na faixa etária de 60 a 69 anos (Nelson HD et al, 2016a). Além disso, este benefício teria que ser contrabalançado com os riscos relacionados ao rastreamento, que são maiores justamente para as mulheres mais jovens.

Como nenhum dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico foi realizado no Brasil, as evidências diretas de efetividade na realidade nacional advêm de estudos observacionais. No Brasil, merece destaque a queda nas taxas de mortalidade pela doença a partir do final da década de 1990 nas capitais das regiões Sudeste e Sul, que poderia ser associada à melhora de acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos (Girianelli VR, et al. 2014). Seria difícil atribuir essa queda de mortalidade ao rastreamento mamográfico, tendo em vista sua pequena difusão no país ao longo daquela década. Ao mesmo tempo, se observa grande aumento de óbitos entre mulheres de municípios do interior, principalmente, nas regiões Norte e Nordeste. Este fato sugere que as mudanças reprodutivas e sexuais podem ter sido rapidamente adotadas por mulheres que vivem fora das capitais inclusive em áreas de baixa renda e com pior acesso a serviços de saúde.

Comparando a segunda metade dos anos 1990 com a segunda metade da década passada, a sobrevida em cinco anos após o diagnóstico de câncer de mama invasivo aumentou no Brasil de 78% para 87% (Allemani C et al, 2015). Parte dessa melhora pode se dever à melhoria do acesso diagnóstico precoce e tratamento dos casos sintomáticos e parte a vieses de tempo de tempo de antecipação, de duração e sobrediagnóstico oriundos da difusão do

rastreamento mamográfico (Welch HG et al, 2016). É pouco provável que esse incremento de sobrevida se deva a um benefício real do rastreamento mamográfico, tendo em vista que houve aumento de cobertura parece ter sido mais expressivo justamente nesse segundo período e não haveria tempo hábil para se verificar redução na mortalidade. Na nova edição do estudo CONCORD, em três dos cinco registros brasileiros participantes houve queda de sobrevida no período de 2010-2014, quando comparado ao período de 2000-2004 e em apenas no registro do município de São Paulo houve aumento significativo da sobrevida no período (Allemani C et al, 2018).

Em uma análise da mortalidade de câncer de mama em municípios brasileiros com Registro de Câncer de Base Populacional de todas as regiões do país (predominantemente capitais), o comportamento da série temporal de mortalidade por câncer de mama foi variável. Mesmo nos casos de queda, é improvável que o rastreamento mamográfico tenha tido um papel significativo, já que no período analisado (1990 a 2009) o rastreamento mamográfico ainda apresentava baixa cobertura no país. (INCA, 2012).

Em contraste com a queda esperada da mortalidade em função do rastreamento, um estudo ecológico recente indicou que a mamografia esteve associada ao aumento da mortalidade por câncer de mama no estado de São Paulo (Diniz CSG, 2017). Avaliou-se a associação entre a razão de mamografia - um indicador que funciona como um proxy da cobertura do rastreamento mamográfico - com a mortalidade por câncer de mama no mesmo município (Diniz CSG, 2017). Embora o seu desenho não permita inferência causal, o mesmo levanta a hipótese ainda não estudada de crescimento de mortalidade com o rastreamento mamográfico no Brasil, ainda que restrita à mortalidade específica por câncer de mama.

Uma questão que pode influenciar tanto na efetividade quanto dos danos do rastreamento mamográfico na realidade brasileira é o controle de qualidade da mamografia. Para garantir a efetividade é necessário que a qualidade das imagens seja adequada e que a interpretação destas pelo médico, expressa pelo laudo do exame, esteja correta. Além disso, é fundamental controlar as doses de radiação ionizante de forma a minimizar o risco de radioindução de câncer.

A existência de um programa de qualidade em funcionamento deveria ser um pré-requisito para realização de rastreamento mamográfico, considerando que seu benefício líquido já é limítrofe até mesmo na periodicidade bienal entre 50 e 69 anos (Migowski A, Dias MBK, 2015). A qualidade dos exames de mamografia é um ponto crítico, podendo gerar

resultados equivocados e exposição desnecessária à radiação ionizante. Diante deste desafio, em 2012, o Programa Nacional de Qualidade em Mamografia foi criado, com o objetivo de assegurar a qualidade dos exames ofertados no SUS. A implantação deste programa nacional também aparece como meta no Plano de Enfrentamento das Doenças Crônicas não-transmissíveis 2011-2022 (MS, 2011). Entretanto, até o início de 2018 não houve publicação dos resultados quanto aos serviços avaliados.

Nos estados brasileiros há importante disparidade nas taxas de mortalidade por câncer de mama. Em geral, as taxas são maiores no sul e sudeste e menores no norte do país (INCA, 2017). Como a incidência e mortalidade por câncer de mama aumentam com o avançar da idade, a primeira explicação para essa heterogeneidade seriam as diferenças demográficas entre unidades da federação. Todavia, essa heterogeneidade persiste mesmo dentro das faixas etárias de maior incidência e mortalidade por câncer de mama, o que se reflete nas diferentes efetividades do rastreamento por UF encontradas no presente estudo. As causas dessas diferenças ainda não foram suficientemente estudadas. Algumas hipóteses são as diferentes prevalências de fatores de risco e proteção para o câncer de mama nessas populações. Fatores da vida reprodutiva das mulheres como menor paridade, maior idade no primeiro parto, menor tempo de aleitamento materno estão implicados em aumento de incidência. Outros fatores de risco como obesidade na pós-menopausa, uso prolongado de terapia de reposição hormonal, consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo também estão implicados no aumento das taxas de incidência e conseqüentemente também na mortalidade.

Outro possível fator explicativo seriam as diferentes composições étnicas e a ancestralidade genômica nas diferentes unidades da federação. A relação entre etnia ou cor da pele com o risco de câncer de mama é um tema controverso na literatura. Em mulheres asiáticas há menor incidência de câncer de mama em comparação a outras etnias (Leung GM et al, 2002). No Brasil, mesmo considerando mulheres com 50 anos ou mais, existem diferenças geográficas e relacionadas à cor da pele na mortalidade por câncer de mama. Considerando os grupos de raça/cor, no país as maiores taxas de mortalidade por 100 mil habitantes foram observadas em “brancas” (53,2) seguidas por “pretas” (40,4), “pardas” (28,5), “amarelas” (21,5) e “indígenas” (4,6) (Soares LR et al, 2015). Contudo, nesse mesmo estudo foi constatada heterogeneidade entre as regiões brasileiras mesmo dentro dessas categorias de raça/cor. A mortalidade em brancas no Norte foi de 26,2, de 39,4 no Nordeste, de 49,2 no Centro-Oeste e próxima de 60 por 100 mil habitantes no Sul e Sudeste. Em pretas

a taxa no Norte foi de 18,6 e cerca de 60 por 100 mil habitantes no Sul e Sudeste (Soares LR et al, 2015). Esses resultados evidenciam de forma consistente que mulheres de origem asiática e indígena apresentam mortalidades muito menores do que outros grupos, mas, ao mesmo tempo, demonstram grandes variações regionais principalmente entre as classificadas como brancas e pretas.

Como a mortalidade é função tanto da incidência quanto da sobrevida, fatores prognósticos também podem explicar a heterogeneidade existente entre estados brasileiros. Nessa perspectiva a cor da pele poderia ser um marcador prognóstico, funcionando como um determinante social distal do acesso a serviço de saúde de qualidade e em tempo oportuno. Nos EUA há maiores incidências em caucasianas e menor em afrodescendentes, mas a maior mortalidade nessas últimas tem sido interpretada como consequência de diferenças no acesso aos serviços de saúde (Siegel R et al, 2011; Newman et al, 2006). Em um estudo feito em um hospital de referência em Minas Gerais, a variável raça/cor não teve efeito estatisticamente significativo no tempo de sobrevida em mulheres com câncer de mama (Guerra MR et al, 2015).

A mortalidade por câncer de mama no Brasil e particularmente nas regiões Norte e Nordeste também é provavelmente influenciada por problemas de acesso à confirmação diagnóstica e ao tratamento. Dessa forma, caso existissem melhores condições diagnósticas e terapêuticas a mortalidade por câncer de mama nessas regiões seria ainda menor e a potencial contribuição do rastreamento mamográfico na redução da mortalidade possivelmente seria também ainda menor do que a estimada pelo presente modelo.

### **5.3 Morte cânceres radioinduzidos pelas mamografias**

Segundo a modelagem desenvolvida por Hendrick<sup>6</sup>, o risco de câncer radioinduzido é maior quando as mamografias são realizadas em mulheres mais jovens e mamografias anuais realizadas dos 40 aos 80 anos, seriam capazes de induzir de 20 a 25 casos fatais de câncer em cada 100 mil mulheres rastreadas (Hendrick RE, 2010). Uma única mamografia de rastreamento com as duas incidências-padrão induziria 17 casos de câncer fatal em 1 milhão. Esse número cairia para menos de um caso em 1 milhão para mulheres irradiadas aos 80 anos. Existem evidências empíricas de estudos observacionais de coorte que confirmam que o risco

---

<sup>6</sup> Seleccionados nas últimas versões das revisões sistemáticas da CTFPHC e da USPSTF (Fitzpatrick-Lewis et al., 2011; Nelson et al, 2016c).

de indução de câncer por dose de radiação é muito mais elevado em mulheres jovens (Preston DL, et al, 2002).

O aumento do risco em mulheres rastreadas a partir dos 40 anos é ainda maior, em virtude da dose cumulativa recebida em função do maior número de anos em rastreamento. No caso de rastreamento anual em mulheres de 40 a 80 anos, a incidência de câncer de mama seria de 72 a 92 por 100 mil mulheres e a mortalidade seria de 20 a 25 óbitos por 100 mil mulheres. Esses números seriam, respectivamente, de 31 a 40 casos novos e de 10 a 12 óbitos por 100 mil mulheres caso o rastreamento anual começasse dez anos mais tarde, aos 50 anos de idade (Hendrick RE, 2010). Além da maior dose cumulativa pelo maior número de mamografias, as mulheres com menos de 50 anos recebem também maior dose média de radiação por exame para mesma espessura mamária. As mamas dessas mulheres geralmente são mais densas em virtude do predomínio de tecido glandular mamário, que é substituído por tecido adiposo com o avançar da idade. A maior densidade mamária requer maior dose de radiação para a penetração (Miglioretti DL et al, 2016).

Considerando que 10% das mulheres são reconvocadas por alterações no rastreamento e que uma avaliação diagnóstica típica envolve duas ou três incidências complementares, a dose de radiação envolvida nesses casos equivale de duas a quatro vezes a de um episódio de rastreamento. Isso aumentaria o risco populacional em aproximadamente de 5% a 10% além daqueles associados apenas às mamografias de rastreamento (Hendrick RE, 2010). É importante considerar que a proporção de falso-positivos é maior nas mulheres com menos de 50 anos. Portanto, existem três motivos para que o risco de câncer radioinduzido seja maior em mulheres jovens: 1) maior dose cumulativa ao longo da vida pelo uso de periodicidade anual e por maior duração total do tempo em rastreamento; 2) maior risco de câncer radioinduzido por dose de radiação recebida; 3) maior quantidade de exames de imagem adicionais e desnecessários em virtude de resultados falso-positivos no rastreamento.

Outros estudos também indicam que, o rastreamento anual a partir dos 40 anos, muito popular no Brasil, também está associado a um aumento da probabilidade de desenvolvimento de câncer radioinduzido (Nelson HD et al., 2009a, 2009b; Hendrick RE, 2010; Armstrong K et al., 2007; Miglioretti DL et al, 2016). Uma simulação baseada no cenário holandês com rastreamento bienal para mulheres com idade de 50 a 69 anos, o número estimado de mortes por câncer radioinduzido seria de 51 por 100 mil rastreamentos realizados (Beemsterboer PMM et al, 1998). Se o rastreamento fosse iniciado aos 40 anos, esse número dobraria,

subindo para 79 por 100 mil, mesmo que a periodicidade bienal fosse mantida (Beemsterboer PMM et al, 1998).

Ao iniciar o rastreamento aos 50 anos em vez de aos 40 anos, o risco de câncer de mama radioinduzido pelas mamografias é reduzido em 60% e a aumento do intervalo entre mamografias de rotina de anual para bienal corta esse risco pela metade (Miglioretti DL et al, 2016). Quando o rastreamento bienal a partir dos 50 anos é substituído pelo rastreamento anual a partir dos 40, o número de cânceres radioinduzidos aumenta em quase 5 vezes, correspondendo a mais de 100 casos adicionais de câncer radioinduzido em 100 mil mulheres rastreadas (Miglioretti DL et al, 2016). Adicionalmente, esse número pode quase dobrar, quando são consideradas mulheres com mamas muito volumosas, que necessitam de maior dose de radiação por exame (Miglioretti DL et al, 2016).

Tudo isso presumindo que existem programas de qualidade onde a dose de radiação ionizante dos exames é monitorada. Embora esse risco seja relativamente pequeno e as evidências sejam indiretas - a partir de modelagem - deve ser considerado que a esses riscos somam-se a outros como sobrediagnóstico, sobretratamento, falso-positivos, falso-negativos e à ausência de evidência de benefícios do rastreamento anual a partir dos 40 anos, muito comum no Brasil.

Deve-se considerar ainda que, em contextos nos quais haja limitado controle de qualidade das ações de rastreamento, a dose de radiação das mamografias tende a ser maior, assim como a necessidade de repetição de exames, o que também aumenta a dose cumulativa de radiação. É provável ainda que existam outras fontes de subestimação da exposição à radiação ionizante associada ao rastreamento nos estudos selecionados, uma vez que os exames de imagem usados nas diversas etapas da avaliação diagnóstica, estadiamento e seguimento dos casos sobrediagnosticados não foram considerados.

Nos últimos anos há, no Brasil, tendência da substituição da mamografia analógica convencional por digital, muito embora não haja vantagens em termos de acurácia no rastreamento de mulheres com idades entre 50 e 69 anos (Kerlikowske K et al, 2011). Essa substituição não tem ocorrido predominantemente por meio de aquisição de mamógrafos digitais. Nos sistemas de mamografia digital direta - chamados de mamógrafo DR (*Direct Radiography*) - o sistema receptor convencional (filme-écran) é substituído por um detector eletrônico. No Brasil, a maioria dos mamógrafos chamados de digitais são na realidade mamógrafos convencionais adaptados com a tecnologia de radiologia computadorizada ou CR

(*Computed Radiography*). Nos sistemas CR, o filme-écran convencional é substituído por uma placa de imagem, que é digitalizada. Isso gera desafios adicionais no controle da dose e qualidade da imagem no país.

Num estudo realizado em 68 estabelecimentos de saúde do estado de Minas Gerais, o número de mamógrafos digitais CR foi quase 10 vezes maior do que o de aparelhos DR (Silva SD, 2014). Na avaliação da dose glandular média (de radiação) 66% dos mamógrafos digitais avaliados foram considerados como não conformes (Silva SD, 2014). A média geral de dose obtida em todas as espessuras simuladas ficou acima do desejável nos mamógrafos CR, problema este já evidenciado em avaliações feitas em outros países (Ślusarczyk-Kacprzyk W, et al, 2016). A diferença de dose em relação aos mamógrafos DR - com melhor desempenho - ficou maior conforme o aumento das espessuras simuladas, ficando inclusive fora dos limites aceitáveis na maior delas. Com relação à avaliação da qualidade da imagem, 35% dos serviços de mamografia digital foram não conformes, sendo que o ponto mais crítico na cadeia de geração da imagem foi a razão contraste/ruído, com 90% de não conformidade, justamente uma deficiência associada ao uso de mamógrafos CR (Silva SD, 2014).

Em modelo desenvolvido no Brasil (Corrêa RS, 2012) a dose de radiação média em mamografias CR foi maior que a dose em todos os estudos internacionais com mamografias analógicas ou DR identificados (Berrington de González A, Reeves G, 2005; Yaffe MJ, Mainprize JG, 2011; Hendrick RE, 2010; Miglioretti DL et al, 2016). A comparação dos modelos publicados na literatura é difícil pelas diferenças de faixa etária e periodicidade do rastreamento e também das diferentes estimativas de sobrevida ou letalidade usadas para os casos de câncer de mama radioinduzidos. Ainda assim é possível identificar similaridades entre as estimativas de todos os modelos publicados mais recentemente (Corrêa RS, 2012; Yaffe MJ, Mainprize JG, 2011; Hendrick RE, 2010; Miglioretti DL et al, 2016).

No modelo desenvolvido no Brasil, para fins de cálculo dose de radiação considerou-se apenas as projeções craniocaudal e médio lateral oblíqua padrões no rastreamento, também chamadas de incidências básicas. Para se estimar o número de óbitos por câncer radioinduzido em Goiás, utilizou-se o a equação de Preston (Preston DL, et al, 2002), com um período de latência de 10 anos e dados de sobrevivência de Coldman e colaboradores e de Tabár e colaboradores e tábuas de vidas nacionais (Corrêa RS, 2012). Um modelo feito para o Canadá utilizou também as estimativas de sobrevivência de Coldman (Yaffe MJ, Mainprize JG, 2011). O modelo feito para a USPSTF usou a equação de Preston para estimar a incidência de

câncer de mama radioinduzido assim como o estudo brasileiro (Corrêa RS, 2012), contudo a mortalidade foi estimada multiplicando-se a incidência de câncer radioinduzido pela razão mortalidade-incidência por idade dos cânceres de mama não-radioinduzidos (assumindo que o prognóstico de ambos seria semelhante) (Miglioretti DL et al, 2016).

Um modelo feito para o Reino Unido também utilizou a equação de Preston para estimação de incidência, mas utilizou sobrevidas menores para estimação da mortalidade por câncer radioinduzido quando comparado aos outros estudos (Berrington de González, Reeves A, Reeves G, 2005). Essa diferença pode ser explicada por dois fatores principais. A dose de radiação por incidência foi mais alta nele do que na maioria dos estudos (exceto o brasileiro), refletindo o uso de mamografia analógica usada no rastreamento, uma vez que os mamógrafos DR tendem a utilizar menos dose. Outro fator foi a sobrevida para câncer de mama radioinduzido utilizada no modelo foi inferior a utilizada em outros modelos, com mortalidade em 10 anos de 35% de mulheres de 45 a 59 anos, comparada a 15% usada em outros modelos que usaram a referência de Coldman e colaboradores (Corrêa RS, 2012 Yaffe MJ; Mainprize JG, 2011).

O número de óbitos, por câncer radioinduzido pelas mamografias de rastreamento, utilizados no presente estudo foram compatíveis com outros estudos da literatura. Por exemplo, o número de óbitos faixa etária de 50 a 59 anos para o Brasil foi idêntico ao número de óbitos estimados para a faixa etária de 50 a 59 anos no modelo canadense (Yaffe MJ, Mainprize JG, 2011). Contudo, os números utilizados para o Brasil apresentam pelo menos uma fonte de subestimação: a radiação de exames adicionais consequentes a resultados falso-positivos não foi acrescentada no modelo. Um outro fator que pode ter contribuído para a subestimação é que o estudo brasileiro estimou mortalidade e incidência até 85 anos, enquanto outros estudos estimaram para toda vida ou até 100 anos (Miglioretti DL et al, 2016).

O único modelo identificado na literatura que considerou a dose de radiação relativa a exames adicionais relativos a falso-positivos foi o de Miglioretti e colaboradores (Miglioretti DL et al, 2016). Dessa forma, todos os outros modelos subestimaram a dose total de radiação recebida pelas mulheres em virtude do rastreamento. Uma avaliação diagnóstica típica envolve de duas a três incidências adicionais. Como em algumas dessas incidências adicionais geralmente são usadas manobras como compressão localizada e ampliação, elas envolvem uma dose de radiação adicional total equivalente a até quatro incidências de rastreamento

(Hendrick RE, 2010). Dose glandular média de 4,3 mGy em um episódio padrão de rastreamento mamográfico com duas incidências e uma média de mais 4,5 mGy para investigação diagnóstica adicional em casos com falso-positivo no rastreamento. Como só parte das mulheres rastreadas sofrem falso-positivo, a distribuição dessa dose excedente em todas as mulheres resulta em uma dose glandular média de 4,8 mGy (Miglioretti DL et al, 2016).

A dose de radiação é altamente correlacionada à espessura da mama quando comprimida no mamógrafo, e esta aumenta em mamas volumosas. Por isso, mulheres com mamas volumosas recebem, em média, doses maiores de radiação por incidência (Miglioretti DL et al, 2016). Além disso, estas mulheres precisam mais frequentemente de um número maior de incidências, o que aumenta a dose de radiação final (Miglioretti DL et al, 2016). Segundo esse modelo, o excesso de mortes por câncer de mama radioinduzido 9 por 100 mil em mulheres rastreadas, aumenta para em média um excesso de 21 mortes por 100 mil em mamas volumosas (IC 95% de 14 a 30). Dessa forma, a simples consideração desse aumento de risco associado ao volume mamário eliminaria qualquer possível benefício líquido do rastreamento mamográfico anual de 40 a 49 anos até mesmo no cenário mais otimista utilizado no presente estudo. Como o maior volume das mamas possui associação com a obesidade, o aumento da prevalência desta no Brasil sugere que há uma tendência de aumento do risco de câncer de mama radioinduzido pelo rastreamento no país.

Outro fator que pode aumentar ainda mais a dose de radiação em mamas volumosas e que não foram inseridos em nenhum dos modelos estudados é a associação entre volume mamário e a probabilidade de falso-positivos. Mulheres obesas apresentam probabilidade 20% maior de terem resultados falso-positivos, comparadas às mulheres eutróficas (Miglioretti DL et al, 2016). Por outro lado, a obesidade na pós-menopausa é um fator de risco para câncer de mama e, portanto, o efeito benéfico do rastreamento na redução da mortalidade tende a ser um pouco maior nesse grupo.

Outra situação não modelada na literatura são as mulheres que apresentam próteses mamárias para aumento de volume. Essas mulheres apresentam em média o dobro de incidências, em virtude das incidências adicionais com manobras de deslocamento de prótese ou de Eklund (Miglioretti DL et al, 2016).

#### 5.4 Número de falso-positivos

Os resultados falso-positivos não foram incluídos no modelo de avaliação de riscos e benefícios do rastreamento mamográfico, por ausência de impacto no aumento de mortalidade. Apesar disso, resultados falso-positivos são os danos mais comuns do rastreamento mamográfico e os efeitos psicológicos negativos associados aos mesmos podem durar até três anos (Brodersen J et al, 2013). Os parâmetros adotados no presente estudo para a estimação de números de falso-positivos (Kerlikowske K et al, 2013) estão em conformidade com outro estudo de base populacional feito nos EUA, tanto com relação ao percentual cumulativo de falso-positivos em geral, quanto àqueles com indicação de biópsia (Hubbard RA et al, 2011).

Os percentuais mais baixos de falso-positivos descritos na literatura foram encontrados no programa de rastreamento norueguês em meados da década passada (Hofvind S et al, 2004; Gøtzsche PC et al, 2013). Nesse estudo, o risco cumulativo de falsos-positivos em 20 anos de rastreamento mamográfico foi de apenas 20,8% no rastreamento bienal de mulheres de 50 a 69 anos, sendo muito menor do que em outros estudos da literatura (Hofvind S et al, 2004). Por isso, a revisão sistemática Cochrane considera que essa seria a menor proporção possível (Gøtzsche PC et al, 2013). Algumas das explicações para esse resultado discrepante observado no programa norueguês são: periodicidade bienal; a prática do uso de dupla leitura dos exames por avaliadores independentes e com arbitragem em casos de discordância inter-observador; alta concentração da interpretação das mamografias em poucos profissionais; programa de rastreamento organizado; incidência muito baixa de problemas de qualidade; perdas seletivas de seguimento de casos falso-positivos e possíveis diferenças em critérios de reavaliação com relação a outros países (Hofvind S et al, 2004).

Existem evidências de que o uso da dupla leitura seguida de arbitragem em casos discrepantes reduz a reconvocação em virtude de BI-RADS 0, sem diminuir a taxa de detecção de câncer e a sensibilidade do rastreamento (Klompenhouwer EG et al, 2015). No Brasil, as taxas de reconvocação por resultados alterados no rastreamento parecem ser maiores do que em países com programas de rastreamento organizado (Tomazelli JG et al, 2016). A inclusão ou não de BI-RADS 3 nos cálculos das taxas de reconvocação também é uma causa de discrepância nas probabilidades de falso-positivo na literatura. Embora, provavelmente benignas, as lesões BI-RADS 3 geram reconvocação e realização de exames adicionais, o que justifica sua inclusão nas taxas de reconvocação por exames alterados no

rastreamento. No presente estudo optou-se pelo uso de parâmetros de probabilidade de falso-positivos, oriundos dos EUA, país que apresenta rastreamento oportunístico e critérios de encaminhamento semelhantes aos praticados no Brasil.

Na revisão da CTFPHC, foi estimado que, para 10 mil mulheres rastreadas com periodicidade bienal ou trienal, o número cumulativo de falso-positivos seria de 3.270 e 2.820, respectivamente faixas etárias de 40 a 49 anos e de 50 a 69 anos e (Fitzpatrick-Lewis et al, 2011).

### 5.5 Excesso de biópsias

O excesso de biópsias no rastreamento mamográfico está relacionado tanto à investigação de resultados falso-positivos no rastreamento, quanto à investigação diagnóstica de casos de sobrediagnóstico. É, portanto, um fenômeno de grande magnitude em populações rastreadas. A rigor, todo caso de sobrediagnóstico e sobretratamento é precedido por uma biópsia para confirmação histopatológica do diagnóstico de câncer. No presente estudo, a estimativa de excesso e biópsias considerou tanto aquelas oriundas de resultados falso-positivos, quanto aquelas advindas dos casos de sobrediagnóstico.

Com relação aos casos falso-positivos no rastreamento, uma série com 668 casos oriundos de rastreamento estimou que apenas 23% dessas mulheres biopsiadas apresentaram subsequente diagnóstico de câncer (Lacquement, 1999). No Brasil, os dados do Sistema Único de Saúde também indicam que a maioria das mulheres biopsiadas, tanto por core biopsy, quanto por biópsia cirúrgica, não apresentam diagnóstico final de câncer de mama (Tomazelli JG et al, 2017). Nos EUA existem evidências de taxas de reconvocação com indicação de biópsia mais altas das que as utilizadas no presente estudo (Gøtzsche; Jørgensen, 2014). No município de Monteiro, estado da Paraíba, a taxa de indicação de biópsias foi de 1% entre as mulheres rastreadas por mamografia (Barreto ASB et al, 2012). Valor inferior ao de 1,7% observado em um centro de referências em Campinas com base em 35.041 mamografias consecutivas (Camargo Júnior HS et al, 2009). Na revisão da CTFPHC, foi estimado que, para 10 mil mulheres rastreadas com periodicidade bienal ou trienal, o número cumulativo de biópsias desnecessárias seria de cerca de 370 na faixa etária de 50 a 69 anos e (Fitzpatrick-Lewis et al, 2011).

Os principais tipos de biópsia usados para confirmação histopatológica do diagnóstico de câncer de mama são: 1) biópsia cirúrgica, também chamada de biópsia aberta; 2) *Core*

*biopsy* tradicional ou biópsia de fragmento com agulha, também conhecida no Brasil como biópsia por agulha grossa; 3) Biópsia vácuo-assistida, também conhecida no Brasil como o nome comercial de mamotomia. Essas duas últimas surgiram com o intuito de preservar a acurácia da biópsia cirúrgica e simultaneamente diminuir as complicações envolvidas. Em geral, são os métodos de escolha para o diagnóstico de lesões não palpáveis detectados por rastreamento com exames de imagem e por isso, sendo nesses casos guiadas por exames de imagem, geralmente por estereotaxia ou por ultrassonografia e, mais raramente, por ressonância nuclear magnética.

Desses três tipos de biópsia, a que apresenta maior risco de complicações graves é a cirúrgica. Entre as possíveis complicações mais delicadas estão sangramento ou hematoma graves que necessitem de tratamento e infecção antibioticoterapia. Essas complicações graves ocorrem após menos de 1% dos procedimentos de *Core biopsy* tradicional (0,09% a 0,72%) e de 2% a 10% das biópsias cirúrgicas (Bruening W et al, 2010). Outra complicação relativamente frequente da *core biopsy* é a reação vasovagal, ocorrendo em 1,27% dos casos (0,37-3,88) (AHQR, 2014). A biópsia vácuo-assistida parece estar associada a um pequeno aumento de sangramentos graves quando comparada a *Core biopsy* tradicional (Bruening W et al, 2010). Apesar da diferença de invasividade, morbidade e complicações, em especial com relação à biópsia cirúrgica, nenhum estudo até o momento reportou óbitos diretamente relacionados a qualquer um desses três tipos de biópsia, incluindo uma série de 55.936 biópsias avaliadas (Bruening W et al, 2010). Como no presente estudo as estimativas foram feitas para 10 mil mulheres, é improvável que o excesso de biópsias associado ao rastreamento pudesse ter algum impacto no aumento de mortalidade. Ainda assim, existe na literatura descrição de complicação potencialmente fatal e essa possibilidade não pode ser descartada (Landercasper J et al, 1987).

## 5.6 Estimativas de sobrediagnóstico

As estimativas de sobrediagnóstico adotadas no presente estudo derivam dos três ensaios clínicos onde o grupo controle não foi convidado ativamente para o rastreamento: foram o Malmö I, CNBCSS I e II, por possuírem as estimativas mais confiáveis (Marmot MG et al, 2012).

### *Sobrediagnóstico no Ensaio Clínico Malmö I*

A população-alvo do ensaio Malmö I foi de 45-69 anos e a periodicidade variou entre 18 e 24 meses. Zackrisson e colaboradores estimaram que a proporção de sobrediagnóstico no ensaio clínico Malmö I foi de 10%, quinze anos após o término do estudo, no subgrupo de mulheres com idades entre 55 e 69 anos que não foram convidadas ativamente para o rastreamento após a sua conclusão (Zackrisson S, 2006). Esse número está muito subestimado em virtude da contaminação do grupo controle pelo rastreamento mamográfico.

O acréscimo de sobrediagnóstico de cânceres rastreados no grupo controle acaba diminuindo o contraste entre a incidência nos dois grupos intervenção. Essa contaminação foi de 24% durante o ensaio clínico e provavelmente ainda maior após o término do estudo, mesmo sem convite ativo para que o grupo controle fosse rastreado (Gøtzsche PC, 2006). Se a contaminação nos 15 anos após o término do ensaio clínico, manteve-se em torno de 25% das mulheres originalmente pertencentes ao grupo controle, a estimativa correta de sobrediagnóstico subiria de 10 para 20% mesmo usando a mesma forma de cálculo (Gøtzsche PC, 2006).

Além disso, a forma de cálculo adotada por Zackrisson e colaboradores apresenta grande potencial para a subestimação da proporção de sobrediagnóstico no Malmö I. Se em vez de considerarem todos os 15 anos de seguimento, os autores tivessem considerado apenas o número de casos detectados no grupo experimental durante o período do estudo, a proporção de sobrediagnóstico subiria de 10% para 15%. Nesse cálculo, o numerador usado por Zackrisson foi mantido (diferença entre casos de câncer entre os grupos de intervenção durante o estudo), mas o denominador mudou e passou a incluir menos casos de câncer. Mesmo essa estimativa corrigida ainda subestima a magnitude do sobrediagnóstico, pois considera todos os cânceres detectados no período, incluindo os cânceres de intervalo que se manifestam entre as rodadas de rastreamento e que possuem em geral um pior prognóstico. Consideram ainda casos de câncer em mulheres que não aderiram ao rastreamento, embora tivessem alocadas para o grupo experimental.

Para não subestimar a proporção de sobrediagnóstico, a fórmula correta de cálculo deveria se restringir a contabilizar no denominador os cânceres detectados pelo rastreamento mamográfico. Só assim é possível responder à pergunta central que se coloca: “Se um câncer for detectado numa mamografia de rastreamento, qual a probabilidade de representar sobrediagnóstico?”. Como no grupo de rastreamento do Malmö I, apenas 64% dos cânceres

de mama diagnosticados durante o estudo foram detectados originalmente pelas mamografias de rastreamento, isso diminuiria o denominador (total de cânceres detectados) e aumentaria a proporção de sobrediagnóstico para 24% (Welch HG et al, 2006). Se considerarmos a contaminação do grupo controle, essa estimativa de sobrediagnóstico aumentaria ainda mais. Se usarmos a mesma forma de cálculo usada para obter a estimativa de 24% de sobrediagnóstico no ensaio de Malmö, no ensaio canadense de mulheres com 50-59 anos (CNBCSS II) teríamos uma estimativa de 37% de sobrediagnóstico. A menor periodicidade e a faixa etária mais jovem no CNBCSS (ambos fatores que aumentam o sobrediagnóstico) são compatíveis com essa maior estimativa de sobrediagnóstico e explicam ao menos em parte essa diferença

#### *Sobrediagnóstico no Ensaio Clínico Canadense I e II (CNBCSS I e II)*

O CNBCSS se qualifica como fonte confiável de estimativa de sobrediagnóstico (Etzioni R et al., 2013; Baker SG et al., 2014). A população-alvo do CNBCSS I foi de 40-49 anos e a periodicidade foi anual e a do CNBCSS foi de 50-59 anos. A fórmula de cálculo utilizada pelos autores foi a razão entre:

Numerador: o número de cânceres de mama no grupo experimental menos o número de cânceres de mama detectados no grupo controle no mesmo período de seguimento (Baines CJ et al, 2016).

Denominador: número de casos de câncer de mama detectados pelo rastreamento mamográfico no grupo experimental durante o ensaio clínico (Baines CJ et al, 2016).

O sobrediagnóstico de câncer de mama invasivo após 5 anos da interrupção do rastreamento de mulheres de 40 a 49 anos foi de 32% e nas mulheres de 50 a 59 anos foi 16%. Vinte anos após a interrupção do rastreamento feito por ocasião do CNBCSS, esses números subiram para 48% nas mulheres de 40 a 49 anos e caíram para 5% nas mulheres de 50 a 59 anos. Incluindo os casos de carcinoma ductal *in situ* essas estimativas aumentam para 41%, 25%, 55% e 16%, respectivamente (Baines CJ et al, 2016).

Por ter utilizado também o rastreamento paralelo com exame clínico das mamas, o CNBCSS permitiu também identificar aqueles cânceres que foram detectados exclusivamente pelo rastreamento mamográfico. A publicação de 2016 com resultados do CNBCSS revelou que em mulheres com idade entre 40 e 49 anos, 100% dos cânceres detectados exclusivamente no rastreamento com mamografia - tumores impalpáveis - foram considerados

sobrediagnóstico (Baines CJ et al, 2016). Ou seja, nessa faixa etária, a detecção precoce pelo rastreamento mamográfico só teria trazido danos à saúde das mulheres e uma ilusão de benefício. Essa proporção cai para 44% nas mulheres com idades entre 50-59 anos (Baines CJ et al, 2016). As estimativas de sobrediagnóstico nesse ensaio clínico são consideradas de boa qualidade (Nelson HD, 2016), podendo até estar subestimadas em virtude de contaminação do grupo controle, muito as mulheres desse grupo não tenham sido ativamente convidadas a participar do rastreamento como ocorreu na maior parte dos outros ensaios clínicos de rastreamento (Nelson HD et al, 2016; Moss SM et al, 2015).

Mesmo não tendo havido convite ativo para o rastreamento do grupo controle no final do estudo, a contaminação ocorreu em algumas províncias participantes do CNBCSS, em virtude da implantação de programas de rastreamento organizado. Por exemplo, na província de Ontário onde o programa oficial de rastreamento mamográfico se iniciou apenas dois anos depois do término do CNBCSS, a proporção de sobrediagnóstico em 5 anos foi menor do que as proporções obtidas em períodos de seguimento menores. Enquanto que em Quebec, onde o programa de rastreamento levou 10 anos para começar, a proporção de sobrediagnóstico em 5 anos foi maior do que as proporções obtidas em períodos de seguimento menores, além de ter sido muito menor do que a de Ontário nas duas faixas etárias estudadas (Baines CJ et al, 2016). Os autores do CNBCSS acreditam que as estimativas de sobrediagnóstico em três anos de seguimento podem ter sido mais acuradas do que em cinco anos (Baines CJ et al, 2016). Isso seria uma fonte de subestimação dos danos do rastreamento no presente estudo, tendo em vista que as estimativas em três anos foram maiores do que as usadas nas simulações realizadas.

Conforme discutido anteriormente, estimativas de sobrediagnóstico, feitas logo após o término do estudo, tendem a superestimar o sobrediagnóstico por não considerarem o *lead time*. Por outro lado, longos tempos de seguimento podem subestimar o sobrediagnóstico em virtude da contaminação do grupo controle. Considerando o *lead time* de aproximadamente um ano e a contaminação ocorrida em períodos de seguimento maiores, os autores do CNBCSS consideraram as estimativas de sobrediagnóstico em três anos após o término do ensaio como as mais confiáveis. Essas estimativas foram de respectivamente 43% e 30% para as faixas etárias de 40-49 anos e de 50-59 anos (Baines CJ et al, 2016).

Uma revisão sistemática recente classificou o nível de evidência a respeito das estimativas de sobrediagnóstico em mulheres de 40 a 49 anos no CNBCSS I, com 3 pontos

em um total de 4 possíveis (nível “moderado” de acordo com o GRADE) (Van den Ende C et al, 2017). Isso reforça a confiabilidade e consistência das melhores evidências disponíveis a respeito da magnitude do sobrediagnóstico.

#### *Outros fatores influentes nas estimativas de sobrediagnóstico*

A inclusão de resultados mais recentes de seguimento de ensaios clínicos, após o término do estudo (muitas vezes décadas depois), aumenta o problema da contaminação do grupo controle pelo rastreamento e tem a tendência de diluir o efeito do rastreamento, muito embora essa diminuição seja pequena (Nelson HD et al, 2016). O mesmo ocorre com as estimativas de sobrediagnóstico, ou seja, a contaminação do grupo controle tende a diluir sua magnitude (Nelson HD et al, 2016a). Atualmente já existem evidências que o tempo de antecipação com o rastreamento é de cerca de menos de quatro anos (geralmente de um ano) e que em 5 anos após o término dos ensaios clínicos já é possível ter estimativas confiáveis da proporção de sobrediagnóstico (Baines CJ et al, 2016). Por isso, no presente estudo, o período de 5 anos foi escolhido para as estimativas de sobrediagnóstico. O que de fato cria discrepâncias importantes no cálculo do sobrediagnóstico geralmente é o denominador utilizado para cálculo (Zahl PH et al, 2013). No presente estudo, a opção foi pelo uso do total de cânceres detectados pelas mamografias de rastreamento como denominador, uma vez que denominadores maiores, como o total de cânceres detectados no grupo experimental em longos períodos de seguimento após o término dos estudos, diluem muito as estimativas de sobrediagnóstico (Zahl PH et al, 2013).

As melhores evidências disponíveis indicam que mesmo na faixa etária de 50 a 69 anos, de 25 a 30% dos cânceres detectados no rastreamento são sobrediagnóstico (Baines CJ et al, 2016; Welch HG et al, 2006). Essa proporção é consistente com dados de programas de rastreamento (Sarkeala T et al 2014). A estimativa de 33% de sobrediagnóstico da revisão Cochrane, inclui a faixa etária de 40 a 49 anos, que possui proporção maior de sobrediagnóstico (Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, 2013). Dos cerca de 70 a 75% restantes, a maior parte representa apenas antecipação do diagnóstico, sem diminuição na mortalidade e provavelmente menos de 10% dos casos representa real benefício para as mulheres rastreadas (Welch HG; Frankel BA, 2011). Essa situação é ainda mais desfavorável no rastreamento de mulheres com menos de 50 anos (Welch HG; Frankel BA, 2011; Baines CJ et al, 2016). Esses números contrastam com a percepção das mulheres e profissionais de saúde que geralmente

associam a detecção de câncer pelo rastreamento como significando necessariamente uma vida salva. Por exemplo, em um inquérito feito nos EUA, 94% das entrevistadas acreditavam que mulheres com câncer de mama detectado pelas mamografias de rastreamento foram beneficiadas (Keen JD et al, 2008).

No presente estudo, foram estimados 102 casos de sobrediagnóstico no Brasil para a coorte de rastreada de 50 a 69 anos, enquanto que a estimativa do painel independente do Reino Unido foi de 129 casos (Marmot MG et al, 2012). Um dos fatores que determinaram essa diferença foi a maior taxa de detecção de câncer (TDC) usada nos cálculos para o Reino Unido, estimada a partir de dados do programa de rastreamento do *National Health Service* (NHS). Isso ocorreu mesmo com o painel independente utilizando uma proporção de sobrediagnóstico menor do que a utilizada no presente estudo: 19%, no Reino Unido variando de variou de 15 a 25% comparadas a 25 e 28%, respectivamente para as faixas de 50-59 anos e 60-69 anos. Outro fator que explica essa diferença nas estimativas de sobrediagnóstico é que o cálculo feito para o Reino Unido incluiu no denominador todos os cânceres diagnosticados no período do rastreamento, incluindo os cânceres de intervalo (Marmot MG et al, 2012). Como a proporção de sobrediagnóstico adotada no presente estudo utilizou no denominador apenas os cânceres detectados pelo rastreamento mamográfico, é natural que seja maior do que a utilizada no painel independente.

A TDC aumenta com a idade e diminuí em etapas subsequentes de rastreamento, pois exames de primeira vez captam casos prevalentes. É esperado que a TDC varie entre 0,2 e 1,0%, sendo 0,6 a 1,0% em pacientes que realizam a sua primeira mamografia e 0,2 a 0,4% em pacientes já rastreadas anteriormente (ACR, 2003). Para o Reino Unido, tradicionalmente a TDC de câncer esperada era de 3,6% na primeira rodada de rastreamento em mulheres com idades entre 50 e 52 anos e de 4,0% em rodadas subsequentes em mulheres com idades entre 53 e 64 anos (Moss S et al, 1998). Mas TDC mais elevadas têm sido reportadas no programa de rastreamento do NHS, com a de 6,3% no início da última década (Smith-Bindman R et al, 2003). Com os dados do NHS citados pelo painel independente, é possível inferir que TDC média utilizada foi de 0,80%, sem considerar os cânceres de intervalo (Marmot MG et al, 2012). Nos EUA a TDC no rastreamento é de 0,51%, segundo dados do *Breast Cancer Screening Consortium* (Lehman CD et al, 2017). Semelhante ao de 0,52% em outro estudo no mesmo país, mesmo com inclusão de mulheres com menos de 50 anos (Grabler P et al, 2017).

Todos os estudos publicados com dados brasileiros indicam que a TDC com o rastreamento mamográfico no país seja menor do que a geralmente observada na América do Norte e na Europa. A taxa de detecção de câncer de mama foi de 0,34% no Município de Monteiro na Paraíba (Barreto ASB et al, 2012). Em um centro de referência em Campinas, estado de São Paulo, a taxa de detecção de câncer de mama entre pacientes assintomáticas também foi de 0,34% (Camargo Júnior HS et al, 2009). Em outro centro de referência em São Paulo, a TDC foi de 0,32% (Caetano S et al, 2013). Algumas variáveis, disponíveis no estudo feito na Paraíba, permitem inferir que se trata uma população de baixo risco de desenvolvimento de câncer de mama, como o tempo médio de aleitamento de 30 meses, idade média da primeira gestação de 19 anos e média de 6 gestações por mulher (Barreto ASB et al, 2012). Mesmo assim a similaridade da TDC no rastreamento entre esses estudos sugere que possivelmente não há uma expressiva variação regional nesse indicador. Tanto o estudo da Paraíba, quanto os de São Paulo, incluíram mulheres jovens onde a prevalência de câncer de mama é menor (menor incidência e menor *lead time*) e há mais falso-negativos pela maior densidade mamária, diminuindo a TDC (em Campinas 42,2% das mulheres tinha menos de 50 anos). Outra característica que tende a diminuir a TDC foi a predominância de exames de seguimento, especialmente no estudo de Campinas, onde 93% das mulheres rastreadas já haviam realizado mamografia anterior (Camargo Júnior HS et al, 2009). Na Paraíba 61% já havia realizado rastreamento anterior por mamografia, ECM ou ambos (Barreto ASB et al, 2012). Em um programa de rastreamento com convocação ativa desenvolvido em Barretos, estado de São Paulo, a TDC foi maior do que em outros estudos nacionais (5,0%), possivelmente em virtude do predomínio de exames de primeira vez (55%), já que a diferença persiste mesmo quando as TDC por faixa etária são comparadas com as de Campinas (Camargo Júnior HS et al, 2009; Mattos JCS et al, 2013).

A TDC depende da incidência de câncer na população rastreada, da experiência dos radiologistas e do controle de qualidade das mamografias de rastreamento (Keen JD et al, 2008). Pode ter relação também com a taxa de reconvocação por exames alterados (Lehman CD et al, 2017). A baixa concentração da avaliação dos exames de mamografia (pequena escala com grande dispersão) e problemas de qualidade tendem a diminuir a sensibilidade do rastreamento, aumentando o número de falso-negativos e diminuindo a TDC. Esses fatores reforçam a plausibilidade de uma menor TDC no Brasil, quando comparadas a países com maior incidência e programa organizado de rastreamento. A prática muito comum no Brasil

de se rastrear mulheres com menos de 50 anos diminuí a TDC do rastreamento, pela menor incidência de câncer nesse grupo etário (Keen JD et al, 2008). Mesmo na faixa etária de 50 a 69 anos, a incidência de câncer de mama é menor no Brasil do que a geralmente observada na Europa e América do Norte. Outro fator que explica uma TDC baixa no Brasil é a difusão do uso dos mamógrafos CR, que estão associados a TDC mais baixa do que os mamógrafos DR e analógicos (Séradour B et al, 2014). A duração média da fase pré-clínica (assintomática) detectável pelo rastreamento é outro fator que teoricamente influencia a TDC (Duffy SW et al, 2005), mas que provavelmente não apresenta variação expressiva entre países.

No presente estudo a adesão ao rastreamento (*attendance rate*) foi utilizada para reduzir as estimativas de casos de sobrediagnóstico, procurando assim usar a mesma lógica de intenção de tratamento utilizada para o cálculo dos riscos relativos de redução de mortalidade nos ensaios clínicos. Dessa forma, buscou-se equilibrar as estimativas de benefícios e danos do modelo. A adesão utilizada foi a mesma utilizada pelo painel independente do Reino Unido, que por sua vez foi baseada na adesão observada na maior parte dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico (Marmot MG et al, 2012; Gotszche PC et al, 2013). Em um programa com convocação ativa das mulheres no Rio Grande do Sul, a adesão ao rastreamento bienal foi de 80%, exatamente a estimativa usada no presente modelo (Mattos JCS, 2013).

### **5.7 Danos associados diretamente ao sobrediagnóstico**

Embora seja geralmente considerado como o principal dano associado ao rastreamento mamográfico, ele em si é um desfecho intermediário e suas repercussões para a saúde das mulheres têm sido pouco estudadas. Para fazer essa avaliação é preciso entender como o sobrediagnóstico atinge desfechos importantes para as mulheres, tais como qualidade de vida e mortalidade.

Certamente a pior consequência do sobrediagnóstico é o sobretratamento. Existem outros riscos associados diretamente ao sobrediagnóstico em si, que são ainda muito pouco explorados na literatura. Um diagnóstico de câncer é uma experiência traumática que pode desencadear imediatas consequências adversas para a saúde das mulheres, sem relação com os efeitos da própria doença e antes mesmo da instituição do tratamento oncológico. Como o diagnóstico de câncer de mama – mesmo em fases iniciais – está associado ao aumento de

suicídio e de morte cardiovascular logo após o diagnóstico, o sobrediagnóstico por si só está associado a um aumento do risco de morte (Schairer et al, 2006; Fang F et al, 2012).

Em um estudo observacional de base populacional na Suécia, o risco relativo de morte por suicídio foi de 3,4 (IC 95%: 1,3 – 6,9) de uma a 12 semanas após o diagnóstico de câncer de mama, quando comparado com mulheres sem câncer, em um modelo multivariado com risco ajustado para possíveis fatores de confusão como idade, estado civil, nível socioeconômico e escolaridade. Pela proximidade da data do diagnóstico esse aumento na taxa de mortalidade por suicídio está muito provavelmente ligado ao diagnóstico de câncer de mama em si (Fang F et al, 2012). No logo prazo (53 semanas ou mais após o diagnóstico) houve também aumento da mortalidade por suicídio em pacientes com câncer de mama, o que deve estar mais relacionado à evolução da doença ou a complicações do tratamento (Fang F et al, 2012). O risco relativo de suicídio após diagnóstico de câncer foi maior naqueles que não possuíam doenças psiquiátricas preexistentes (Fang F et al, 2012).

O risco de suicídio após o diagnóstico de câncer de mama nos EUA e em quatro países escandinavos teve aumento significativo<sup>7</sup> em todos os países estudados por Schairer e colaboradores (Schairer C et al, 2006). Chama também a atenção que o aumento da mortalidade por suicídio se manteve em todas as faixas etárias estudadas, bem como em todas as modalidades de tratamento (Schairer C et al, 2006). Com relação ao tempo após o diagnóstico em anos, foram observados efeitos estatisticamente significativos do primeiro até o nono ano de seguimento (Schairer C et al, 2006).

Em um estudo de base populacional com dados do estado da Califórnia nos EUA, também foi encontrada relação entre diagnóstico de câncer com risco de suicídio (Nasseri K et al, 2012). Entre todas as 18 diferentes topografias de câncer analisadas entre as mulheres, a que apresentou maior aumento do risco de suicídio foi o câncer de mama, com risco relativo de 2,8 em caucasianas e 1,4 em mulheres de outras etnias (Nasseri K et al, 2012). Considerando em conjunto todos os cânceres em mulheres, a elevação de risco de suicídio foi maior nas mulheres com câncer localizado do que naqueles estadiados com doença regional, o que pode ter sido influenciado pelos cânceres de mama detectados precocemente. Outro achado relevante é que o tempo médio entre o diagnóstico de câncer e o suicídio foi menor nos casos de câncer de mama do que em outras topografias, sendo que a metade dos suicídios ocorreram nos primeiros meses após o diagnóstico de câncer de mama (Nasseri K et al, 2012).

---

<sup>7</sup> Os resultados desse estudo demonstraram um aumento de risco de morte por suicídio no diagnóstico de câncer de mama localizado de 1,38 (IC 95%: 1,24 - 1,53) (Schairer C et al, 2006)

Na Dinamarca, comparadas com casos de câncer de outras topografias e bom prognóstico, as pacientes com câncer de mama apresentaram maior risco de suicídio, mesmo após a análise ajustada por estágio (Yousaf U, 2005). Isto poderia indicar uma percepção equivocada da gravidade da doença ou temores relativos à imagem corporal e percepção psicossocial (Yousaf U, 2005). Segundo o *UK Independent Panel*, embora o aumento de risco de suicídio associado ao sobrediagnóstico seja relativamente baixo, ele não deve ser negligenciado quando se avalia o balanço entre riscos e benefícios do rastreamento mamográfico (Marmot MG et al, 2012).

Embora não tenham sido identificados estudos brasileiros abordando a associação entre o diagnóstico de câncer de mama e morte por suicídio, alguns estudos apontam prevalência de depressão semelhante à encontrada na literatura internacional, bem como elevada prevalência de ansiedade e estresse pós-traumático entre as pacientes com câncer de mama (Bottino SMB et al, 2009).

Além do aumento do risco de morte por suicídio, existem evidências de aumento do risco de morte cardiovascular logo após o diagnóstico de câncer de mama. Fang e colaboradores estimaram o aumento de mortalidade cardiovascular de acordo com o tempo após o diagnóstico de câncer, medido em semanas, com o objetivo de separar o efeito do diagnóstico, com possíveis consequências do tratamento (Fang F et al, 2012). Na primeira semana após o diagnóstico de câncer de mama, o risco de morte cardiovascular (códigos da CID 10: I00-I99) foi maior do que nas semanas subsequentes (Fang F et al, 2012). O risco relativo de mortalidade por todas as causas cardiovasculares na primeira semana foi de 1,8 (IC95%: 1,2 – 2,4) no modelo multivariado com risco ajustado para possíveis fatores de confusão como idade, estado civil, nível socioeconômico e escolaridade (Fang F et al, 2012), permanecendo significativamente elevado por um mês.

Assim como ocorreu para o risco de suicídio, confirmou-se ainda que o risco relativo de morte cardiovascular após diagnóstico de câncer foi maior naqueles que não possuíam doenças psiquiátricas preexistentes (Fang F et al, 2012). A análise estratificada por grupo de causas cardiovasculares mostrou o aumento estatisticamente significativo de risco de morte cardiovascular em todos os subgrupos de diagnósticos cardiovasculares estudados em até quatro semanas após o diagnóstico de câncer. Esses subgrupos foram infarto agudo do miocárdio, “embolismo ou trombose”, acidente vascular encefálico (isquêmico e hemorrágico) e “outras doenças do coração” (Fang F et al, 2012).

O diagnóstico de câncer, por seu estigma de doença letal e causadora de sofrimento, funcionaria como um “evento vital estressante”, o que está associado a diversos desfechos cardiovasculares desfavoráveis na literatura. Resultados em modelo animal têm comprovado que o estresse psicológico agudo está associado ao desencadeamento de isquemia miocárdica, arritmogênese, agregação plaquetária, disfunção endotelial, aumento da viscosidade sanguínea por hemoconcentração, aumento da pressão arterial sistêmica e vasoconstrição (Rozanski A et al, 1999).

Diversas pesquisas têm associado estresse psicológico agudo grave associado com o desencadeamento de infarto agudo do miocárdio e morte súbita cardíaca. Dentre os desencadeantes descritos para esse tipo de estresse estão eventos estressores vitais tais como o diagnóstico de câncer, ocorrência de desastres naturais, ataques militares e falecimento de familiares, além de outros relacionados à vida financeira e ocupacional (Rosengren A et al, 2004; Vujcic I et al, 2016; Li J et al, 2002; Leor J et al, 1996; Rozanski A et al, 1999). Por exemplo, a *Women's Health Initiative*, uma coorte de mulheres na pós-menopausa, identificou associação estatisticamente significativa entre eventos vitais estressantes com aumento de incidência de doença arterial coronariana e acidente vascular encefálico, independente de fatores sociodemográficos e de sintomas depressivos (Kershaw KN et al, 2014).

Outro quadro cardiovascular de alta letalidade, a dissecção aórtica aguda, também pode ser desencadeado por estresse psicológico. Em uma série de 175 casos consecutivos em um hospital de referência nos EUA, a associada o início do quadro de dissecção aórtica aguda esteve relacionado a estresse psicológico em 40% dos casos, incluindo o diagnóstico de câncer (Hatzaras IS et, 2007). A provável explicação fisiopatológica para esta associação seria o aumento agudo de pressão arterial sistêmica com o estresse, que excederia o limite de tração do tecido aórtico (Hatzaras IS et al, 2007).

A miocardiopatia de Takotsubo, também chamada de miocardiopatia induzida por estresse, é uma causa de insuficiência cardíaca aguda, relativamente pouco conhecida. Ela mimetiza o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio, sendo o diagnóstico final de 2% dos casos inicialmente atendidos com síndrome coronariana aguda (Giannakopoulos K et al, 2017). A miocardiopatia de Takotsubo apresenta episódios de estresse psicológico como fator precipitante em cerca de 30% dos casos, sendo mais comum em mulheres e, assim como o câncer de mama, afeta predominantemente mulheres na pós-menopausa. (Giannakopoulos K et al, 2017).

Conclui-se que de acordo com a literatura, há plausibilidade biológica para a associação de diversos diagnósticos cardiovasculares com o aumento de mortalidade cardiovascular observado logo após o diagnóstico do câncer de mama, tais como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, morte súbita cardíaca, tromboembolismo, dissecação aórtica aguda e miocardiopatia de Takotsubo. Outra hipótese explicativa alternativa para a mortalidade cardiovascular logo em seguida ao diagnóstico de câncer seria a possibilidade de complicações decorrentes de biópsias, tendo, contudo, pouco suporte na literatura (Dahabreh IJ et al, 2014; Marmot MG et al, 2012).

### **5.8 Sobretratamento com cirurgia**

O excesso de cirurgias está certamente associado a danos desnecessários à saúde das mulheres, especialmente o excesso de mastectomias. As complicações das mastectomias incluem: infecção da ferida cirúrgica (3,8%); necrose do retalho cutâneo (10% a 18%); dor crônica (>10%), síndrome da mama fantasma; seroma; pneumotórax; lesão de plexo braquial e linfedema de membros superiores (Nelson HD et al, 2016). Em uma série de 1.160 mulheres submetidas à mastectomia em 14 hospitais universitários e quatro centros comunitários nos EUA, a mortalidade em até 30 dias de pós-operatório foi de 0,24% (El-Tamer MB et al., 2007). A mastectomia também está associada a outras complicações raras de longo prazo, mas de alta letalidade, como o linfangiossarcoma de membro superior em pacientes com linfedema crônico pós-mastectomia, conhecido como Síndrome de Stewart-Treves (Wierzbicka-Hainaut E, Guillet G, 2010).

Ainda que a cirurgia conservadora seguida de radioterapia e hormonioterapia tenha se consagrado no tratamento do CDIS, houve um importante aumento recente de mastectomias ipsilaterais e contralaterais nos EUA. Esse aumento está associado à disseminação do uso de ressonância nuclear magnética na avaliação das pacientes com CDIS detectado no rastreamento mamográfico e consequente descoberta de novos focos de CDIS fora do quadrante e até mesmo na mama contralateral (Baum M, 2015). Embora, a terapia adjuvante não seja isenta de riscos, é contraditório que o diagnóstico de CDIS esteja associado ao aumento de mastectomias bilaterais, quando um dos argumentos tradicionalmente usados em defesa do rastreamento mamográfico é justamente a possibilidade de realização de cirurgias mais conservadoras. Em contrapartida, dois estudos clínicos recentes, COMET e LORIS,

estão avaliando a conduta expectante como opção à cirurgia em mulheres com CDIS de baixo risco (Pilewskie M et al, 2016).

Uma das evidências do sobretratamento é o excesso de cirurgias nos grupos rastreados nos ensaios clínicos. Durante cerca de quarenta anos, a expectativa de médicos, gestores de saúde e pesquisadores era de que houvesse redução de mastectomias com o rastreamento mamográfico, em função da detecção de tumores impalpáveis. Contudo, ao contrário do que se esperava inicialmente, o excesso de cirurgias nas mulheres rastreadas nos ensaios clínicos não representou apenas a antecipação do diagnóstico, uma vez que persistiu após muitos anos de seguimento após a interrupção do rastreamento (Gøtzsche PC; Jørgensen KJ, 2014; Miller AB et al., 2014). Mais surpreendente ainda foi a comprovação de que não havia apenas aumento de cirurgias conservadoras, mas também de mastectomias. Segundo a metanálise de ensaios clínicos da *Cochrane Collaboration*, o excesso de mastectomias com rastreamento mamográfico é de aproximadamente 20% (Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, 2013). A explicação para esse fenômeno é o sobretratamento de casos de câncer de mama que nunca iriam se manifestar clinicamente, ou seja, casos de sobrediagnóstico.

### 5.9 Sobretratamento com radioterapia

Da mesma forma, que ocorre com o sobretratamento com mastectomia, o excesso de radioterapia adjuvante 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 estatisticamente significativo de mortalidade de 27% por doenças cardíacas em geral, de 78% por câncer de pulmão, de 94% por tromboembolismo pulmonar, de 140% por câncer de esôfago (Clarke M et al, 2005). No caso do câncer de pulmão, a hipótese de metástase de câncer primário de mama, foi descartada, com base em dados clínicos, como a ausência de associação com invasão de linfonodos (Taylor C et al, 2017). Metanálises mais recentes obtiveram riscos relativos ainda maiores do que estes (Cheng YJ et al, 2017, Taylor C et al, 2017). Em uma dessas metanálises, foi detectado aumento da mortalidade por todas as causas, exceto câncer de mama, no grupo tratado com radioterapia adjuvante e que não apresentou recorrência do câncer de mama (RR, 1,15; IC 95%: 1,09 – 1,22) (Taylor C et al, 2017). Esse efeito surge em torno do quinto ano e permanece por mais de 20 anos após o tratamento (Taylor C et al, 2017). Em casos de relevância clínica a radioterapia sabidamente diminuí a recorrência, mas em casos de

sobrediagnóstico no rastreamento a ausência de recorrência do câncer de mama deve-se a características do próprio tumor. Da mesma forma, casos de sobrediagnóstico no rastreamento, por definição, não se beneficiariam de redução da mortalidade por câncer de mama pela terapia oncológica.

As metanálises de radioterapia adjuvante demonstram também um aumento estatisticamente significativo de incidência de câncer de mama contralateral, leucemia e sarcoma (Clarke M et al, 2005; Taylor C et al, 2017). Outro estudo estimou que 5% dos cânceres de mama contralaterais nessas pacientes são causados pela radioterapia e que esse percentual seria maior em mulheres mais jovens, especialmente na pré-menopausa (Berrington de Gonzalez A et al, 2010).

A incidência de câncer de mama contralateral parece aumentar a partir do quinto ano após o tratamento com radioterapia e permanecer elevada até o décimo quarto ano (RR de 5-9 anos de 1,72 e de 10-14 de 1,18) (Taylor C et al, 2017). Já a mortalidade provavelmente estaria aumentada, sobretudo acima do décimo ano após o tratamento, persistindo até mais de vinte anos após o tratamento, como ocorre com o câncer de pulmão radioinduzido. Provavelmente o mesmo fenômeno se repete com câncer de mama ipsilateral, mas o aumento da incidência de câncer de mama ipsilateral é de difícil determinação, em função da dificuldade de discernir se se trata de uma recidiva do câncer tratado. No presente estudo, o aumento da mortalidade por câncer de mama associado à radioterapia (seja por tumor ipsilateral ou contralateral) não foi contabilizada entre os danos do rastreamento mamográfico. Essa decisão foi tomada considerando a ausência de dados confiáveis na literatura e que parte desse aumento de mortalidade já estaria naturalmente contrabalançado no desfecho mortalidade por câncer de mama nos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico no longo prazo, diminuindo o benefício líquido do rastreamento.

O sarcoma de mama induzido pela radiação é uma doença rara, mas de mau prognóstico (Gervais MK et al, 2017). Ele surge em média 10 anos após o tratamento com radioterapia para adenocarcinoma de mama. Como no presente estudo foi utilizada a sobrevida em 5 anos, para se evitar que essa estimativa do impacto do sarcoma na mortalidade fosse muito subestimada, optou-se pelo tempo de sobrevida mais baixo dentre os descritos na literatura (Sheth GR et al, 2012; Gervais MK et al, 2017; Torres KE et al, 2013). O impacto das técnicas mais modernas de radioterapia na incidência de sarcomas de mama ainda não é bem conhecido, especialmente pelo longo período entre a exposição à radiação e o

desenvolvimento da doença. A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) aumenta o volume de tecido exposto a baixas doses de radiação, mas, por outro lado, diminuí o volume de tecido exposto a doses altas de radiação (Sheth GR et al, 2012). Também é incerto o impacto dos regimes de tratamento com hipofracionamento, nos quais são administradas doses mais altas de radiação por fração, mas menores doses totais (Sheth GR et al, 2012).

A radioterapia para o câncer de mama também aumenta o risco de diversas doenças cardiovasculares, como a doença cardíaca isquêmica, cardiomiopatia, pericardite e doença orovalvar actínica (McGale P et al, 2011; Taylor C et al, 2017). O risco de doenças cardiovasculares aumenta mais acentuadamente quando a mama esquerda é irradiada (Boekel NB et al, 2016). Por isso, muitas vezes mulheres com irradiação para câncer na mama direita são utilizadas como grupo controle de estudos que avaliam os riscos cardíacos da radioterapia. Uma recente revisão sistemática de estudos observacionais evidenciou um aumento estatisticamente significativo de 23% na mortalidade cardiovascular nesses casos, quando comparados a casos em que a mama direita foi irradiada (Sardar P et al, 2017). Em outra meta-análise recente, que reuniu dados de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, pacientes tratadas com radioterapia tiveram risco 38% maior de mortalidade cardíaca (IC 95%: 1,18 – 1,62), correspondendo a um aumento absoluto de 125,5 mortes cardíacas por 100 mil pessoas-ano (Cheng YJ et al, 2017).

Em outra metanálise de ensaios clínicos, os riscos relativos de morte por doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca não isquêmica, arritmia, TEP e doença orovalvar no grupo tratado com radioterapia adjuvante foram respectivamente 1,31, 1,94, 2,14, 2,10 e 1,97, todos eles com significância estatística (Taylor C et al, 2017). O risco de eventos coronarianos graves (definidos como infarto agudo do miocárdio, revascularização coronariana ou óbito por doença isquêmica do coração) aumenta linearmente coma dose de radiação e não parece haver um limite inferior de segurança para o qual não existiria aumento de risco (Darby SC et al, 2013; Taylor C et al, 2017). Há indícios que o aumento de risco de complicações cardiovasculares seja maior nas mulheres tratadas antes dos 50 anos, tanto para doença cardíaca isquêmica, quanto para orovalvar e insuficiência cardíaca (Boekel NB et al, 2016). Caso seja verdade, isso seria uma fonte de subestimação das mortes cardiovasculares associadas ao rastreamento de 40 a 49 anos e conseqüente sobretratamento com radioterapia adjuvante no presente modelo, uma vez que os riscos relativos utilizados não variaram por

faixa etária. Contudo, os dados de metanálise de ensaios clínicos de radioterapia adjuvante não são conclusivos sobre essa questão (Taylor C et al, 2017).

No presente estudo, o aumento da mortalidade por tromboembolismo pulmonar (TEP) foi incluído apenas no modelo com o pior cenário para o rastreamento, pois as evidências na literatura da relação causal entre a radioterapia e o aumento de mortes por TEP ainda foi pouco estudada. O TEP é uma causa conhecida de mortalidade em pacientes com câncer em geral, sendo sua incidência 4 a 6 vezes maior nesses pacientes do que na população em geral (Guy et al, 2017). Além do aumento de risco pelo próprio câncer, a terapia oncológica aumenta ainda mais o risco de TEP. Isso está bem estabelecido para cirurgia, quimioterapia e hormônioterapia, sendo ainda pouco conhecido no caso da radioterapia (Guy et al, 2017). Um metanálise de ensaios clínicos de radioterapia adjuvante para câncer de mama mostrou aumento de mortalidade por TEP nessas pacientes (RR de 1,94) (Clarke M et al, 2005). O possível mecanismo fisiopatológico seria destruição celular e promoção de processos inflamatórios pró-trombóticos pela radiação ionizante (Guy et al, 2017).

Com a evolução das técnicas de radioterapia nas últimas décadas, houve uma queda da dose total no coração (6,3 para 4,4 Gy) e no pulmão (9,6 para 5,7 Gy) quando as doses médias na década atual são comparadas às doses nos ensaios clínicos clássicos de radioterapia adjuvante para câncer de mama (Taylor C et al, 2017). Os efeitos dessa redução de dose na diminuição de riscos de longo prazo ainda não são bem conhecidos (Taylor C et al, 2017). A irradiação da artéria descendente anterior esquerda – em função de sua localização anatômica vulnerável e de sua importância na irrigação das paredes anterior, septal e lateral do ventrículo esquerdo. - é um dos principais problemas, que ainda precisa ser superado (Brown LC et al, 2015).

A nova técnica de inspiração profunda com suspensão da respiração pode diminuir a dose de radiação no coração, tanto na IMRT, quanto na arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) (Sakka M et al, 2017). Outras técnicas alternativas de radioterapia como a irradiação parcial da mama, poderão diminuir ainda mais esses riscos no futuro, mas ainda permanecem experimentais (Hickey BE et al, 2016).

Outra questão crítica é a irradiação da cadeia mamária interna, por sua localização anatômica, que aumenta a dose de radiação cardíaca e no esôfago, aumentando também o risco de câncer de esôfago radioinduzido. Como a probabilidade de um caso de sobrediagnóstico ter acometimento de cadeia mamária interna é baixa, o aumento de

mortalidade por câncer de esôfago foi considerado pouco provável no presente estudo, só sendo incluído no pior cenário.

O intervalo de tempo após o tratamento em que os danos da radioterapia adjuvante começam a surgir e sua duração ainda não são consenso na literatura. O modelo proposto por Michael Baum considerou que o aumento de risco de infarto agudo do miocárdio e câncer de pulmão começam logo após a radioterapia e dura por 30 anos (Baum M, 2013). Em uma metanálise de ensaios clínicos de radioterapia adjuvante para câncer de mama, o a mortalidade por outras causas que não câncer de mama (incluindo cardiovasculares, câncer de pulmão e câncer de esôfago) foi estatisticamente maior no grupo tratado com radioterapia nos períodos de 5 a 14 anos após o tratamento e no período de 15 anos ou mais (Clarke M et al, 2005).

Em um estudo de caso-controle de base populacional, o incremento de risco começou 5 anos após a radioterapia e continuou até pelo menos 20 anos (Darby SC et al, 2013). Ele sugeriu ainda que mulheres com tumores impalpáveis, descobertos pelo rastreamento, teriam incremento de risco de evento coronariano maior do que aquelas com tumores maiores (RR respectivamente de 20,4 e 6,9), embora a diferença entre os dois grupos não tenha significância estatística (Darby SC et al, 2013).

Em uma metanálise com 45 ensaios clínicos, a mortalidade por doenças cardiovasculares (excluindo doença cerebrovascular e TEP) após a radioterapia adjuvante para câncer de mama parece aumentar logo no primeiro quinquênio após o tratamento (RR de 1,40), persistindo até mais de 15 anos após a terapia (RR de 1,42) (Taylor C et al, 2017). Embora o risco relativo seja semelhante nesses dois casos, o risco absoluto é maior nas mulheres mais velhas, em função do aumento do risco de base de morte por doença cardiovascular (Taylor C et al, 2017).

Segundo dados do SEER, a mortalidade por doenças cardiovasculares aumenta já nos primeiros 5 anos após o tratamento (RR de 1,19) e continua até mais de 20 anos (RR de 1,90), aumentando com o tempo, ao menos para as coortes tratadas na década de 1970 e início de 1980 (Henson KE et al, 2013).

Assim como ocorre com as doenças cardiovasculares, a mortalidade por câncer de pulmão após a radioterapia adjuvante para câncer de mama parece aumentar principalmente a partir do décimo ano tratamento (RR de 2,13) e continuar aumentando até mais de 15 anos após a terapia (RR de 2,66) na metanálise de 39 ensaios clínicos (Taylor C et al, 2017).

Segundo dados do SEER, a mortalidade por câncer de pulmão aumenta a partir do décimo ano após o tratamento (RR de 2,04) e continua até mais de 20 anos (RR de 3,87) (Henson KE et al, 2013) corroborando com os resultados da metanálise de Taylor e colaboradores (Taylor C et al, 2017). Portanto, as estimativas usadas no presente estudos foram conservadoras tanto na magnitude do aumento de risco, quanto na duração desse efeito.

Com relação aos danos de longo prazo da radioterapia - especialmente em mais de 15 anos após o tratamento - é provável que haja um efeito de coorte também já que mulheres com mais tempo de seguimento também são aquelas que foram tratadas com técnicas mais antigas e maior dose de radiação. O aumento de risco de morte por todas as causas exceto câncer de mama é observado ainda nas coortes tratadas mais recentemente, embora com intensidade menor do que nas coortes tratadas na década de 1970 (Taylor C et al, 2017). Na mortalidade cardiovascular os efeitos nos primeiros 5 anos (RR de 1,40) são da mesma magnitude do que os efeitos do que em 15 anos ou mais (Taylor C et al, 2017). Isso que fala a favor do maior impacto da mortalidade nos primeiros anos após o tratamento, mesmo com o efeito de coorte tendendo a aumentar o risco em grupos com maior tempo de seguimento, embora esse ainda seja um tema controverso com estudos favoráveis e contrários a esse aumento precoce de risco (Darby SC et al, 2013; Boekel NB et al, 2016). No caso do risco relativo de mortalidade cardiovascular, optou-se no presente estudo em usar os riscos relativos para todo o período.

Deve-se ter em mente que a discussão em tela se refere aos danos associados à radioterapia adjuvante no contexto do rastreamento mamográfico. Como a terapia conservadora é mais comum nesse contexto do que a mastectomia, é natural que a radioterapia adjuvante se destaque. Também é necessário entender que os cenários aqui analisados dizem respeito ao sobretratamento, onde os riscos da radioterapia não são contrabalançados com seus benefícios na redução da mortalidade por câncer de mama. Considerando casos de câncer de mama detectados por imagem, mas com significância clínica em mulheres com 50 anos ou mais, o benefício absoluto da radioterapia adjuvante após cirurgia conservadora na redução da mortalidade por câncer de mama ficaria em torno de 2 a 5% (Taylor C et al, 2017), além de garantir resultados oncológicos semelhantes ao da mastectomia, mas com melhor resultado estético e redução de complicações cirúrgicas.

Como o aumento da mortalidade por doença arterial coronariana e câncer de pulmão são os maiores riscos associados ao sobretratamento com radioterapia, a existência de um

risco de base elevado para essas duas doenças pode resultar em um número ainda maior de óbitos. O caso mais importante é o do tabagismo, por aumentar tanto o risco de câncer de pulmão quanto o de doença arterial coronariana, a ponto de os riscos da radioterapia adjuvante superarem seus benefícios em mulheres com alta carga tabágica, mesmo considerando também os casos em que não houve tratamento desnecessário (sobretratamento) (Taylor C et al, 2017). É também fator de risco para tromboembolismo pulmonar e câncer de esôfago. Para tabagistas com alta carga tabágica o tratamento com radioterapia adjuvante aumentaria o risco absoluto de incidência de câncer de pulmão em 4,4% e por morte por doenças cardíacas em 1,2% (Taylor C et al, 2017). A cessação do tabagismo diminuiria esse aumento de risco absoluto, até mesmo caso a mesma ocorresse no momento da radioterapia seria capaz de diminuir esses riscos, já que seus efeitos começam a surgir principalmente 10 anos após a cessação, quando também são mais altos os riscos da radioterapia adjuvante (Taylor C et al, 2017).

Outra perspectiva de redução do sobretratamento com radioterapia é a avaliada no ensaio clínico PRIME II, que compara a cirurgia conservadora com e sem radioterapia adjuvante em mulheres com câncer de mama de bom prognóstico. Contudo, nesse estudo houve um pequeno benefício na diminuição da recorrência local com a radioterapia, perpetuando a controvérsia sobre qual seria a melhor conduta, tendo em vista os fatores prognósticos disponíveis (Kunkler IH et al, 2015).

### **5.10 Sobretratamento com hormônioterapia**

A hormônioterapia tem tido papel de destaque na evolução da terapia adjuvante, de início com tamoxifeno e posteriormente também com os inibidores de aromatase (Burstein HJ et al, 2016). Nas últimas décadas, a hormônioterapia se consagrou na prática clínica como parte da terapia adjuvante do câncer de mama, a partir de resultados de ensaios clínicos que demonstraram redução de mortalidade com o uso de tamoxifeno adjuvante por 5 anos (Clarke M et al, 2005).

Para o tratamento CDIS também existem algumas evidências de efetividade da hormônioterapia com tamoxifeno, porém com menor consistência. Dois estudos randomizados mostraram redução da recidiva com tamoxifeno adjuvante no subgrupo com receptor de estrogênio positivo, sem aumento de sobrevida (Wapnir IL et al, 2011; Cuzick J et al, 2011). Outros três ensaios avaliaram a inclusão do tamoxifeno à terapia adjuvante, com

resultados indicando redução da incidência de CDIS ipsilateral e contralateral, mas sem impacto na incidência de tumores invasivos (Cuzick J et al, 2011). Já o uso de anastrozol, em comparação ao tamoxifeno, nesse contexto não mostrou resultados superiores (Margolese RG et al, 2016).

Por seu uso de rotina no tratamento de tumores localizados e, particularmente, naqueles de bom prognóstico por possuírem receptores hormonais, é muito provável que exista sobretratamento com hormônioterapia na prática clínica. Contudo, uma metanálise de ensaios clínicos randomizados (Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, 2013) não comprovou esse aumento, o que talvez esteja associado à data em que esses ensaios foram feitos. Para a maioria dos ensaios clínicos randomizados não há informação sobre tratamento com hormônioterapia. Os dois ensaios com informação a respeito, mostram percentual de utilização de apenas 17% e 2% (Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, 2013).

Assumindo a existência de sobretratamento com hormônioterapia, a mesma implica na presença de riscos associados ao uso de tamoxifeno, tais como o aumento de incidência de doença tromboembólica e de câncer uterino. Contudo, esses riscos seriam contrabalançados pelo pequeno efeito protetor do tamoxifeno na incidência de doença arterial coronariana (Marmot MG, 2012). Estima-se que a relação entre riscos e benefícios dos inibidores da aromatase também estejam em equilíbrio, não alterando a mortalidade geral (Marmot MG, 2012; Haque R et al, 2016).

### **5.11 Sobretratamento com quimioterapia**

No protocolo brasileiro de tratamento do câncer de mama, nos casos de câncer invasivo localizado de baixo risco, ou seja, casos com bom prognóstico e mais compatíveis com possível sobrediagnóstico, o clássico esquema quimioterápico CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil) ainda é recomendado, ainda que antraciclina (adriamicina/doxorubicina) também sejam consideradas como uma opção em casos individualizados (Brasil, 2014; Brasil, 2018). Já para casos de risco intermediário ou alto, geralmente o regime contém antraciclina (Brasil, 2014; Brasil, 2018).

Considerando a intenção curativa dessas terapias, o tempo de sobrevida relativamente longo e a possibilidade da existência de sobretratamento, é essencial conhecer a toxicidade dos regimes de quimioterapia utilizados nesse contexto e seus efeitos no médio e no longo prazo. O número de óbitos por toxicidade aguda durante o tratamento com CMF em carcinoma

ductal invasivo de mama é de 0,3% (Marmot MG, 2012). Os esquemas incluindo antraciclina apresentam maior cardiotoxicidade que o CMF e aumentam o risco de insuficiência cardíaca no longo prazo (Zambetti M, et al, 2001; Boekel NB et al, 2016). Em menos de 1% dos casos esses esquemas podem gerar complicações cardíacas graves como cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva (Colozza M et al, 2006; Azim Jr. HA et al, 2011). A cardiotoxicidade relacionada às antraciclina cresce exponencialmente com a dose e pode ser irreversível (Azim Jr. HA et al, 2011). A incidência de insuficiência cardíaca congestiva chega a 5% dos casos, quando a dose cumulativa de doxorubicina atinge 400 mg/m<sup>2</sup>. O risco de cardiotoxicidade aumenta em mulheres idosas, hipertensas, com doença arterial coronariana preexistente e história previa de radioterapia mediastinal (Azim Jr. HA et al, 2011).

A existência de sobretratamento com quimioterapia ligado ao rastreamento mamográfico ainda não está bem estabelecida na literatura (Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, 2013; Marmot MG, 2012). Em contrapartida, a redução do tratamento com quimioterapia – um possível benefício do rastreamento – também não apresenta comprovação científica adequada (Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, 2013; Marmot MG, 2012). Em virtude do limitado efeito do rastreamento mamográfico na redução da incidência de casos avançados de câncer de mama, a redução de casos tratados com quimioterapia deve ser, no máximo, modesta e restrita a mulheres com mais de 50 anos, tendo em vista que o rastreamento de mulheres mais jovens não reduz a apresentação avançada da doença (Nelson HD et al, 2016a; Bleyer A, Welch HG, 2012).

Nos EUA parece haver uma tendência recente de diminuição do uso de quimioterapia em pacientes com câncer de mama invasivo com receptor de estrogênio positivo, HER2 negativo e sem invasão de linfonodos ou com micrometástases, indo de 26,6% (IC 95%: 23,0% - 30,7%) para 14,1% (IC 95%: 12% - 16,3%) (Kurian AW et al, 2017). Essa queda, se mantida, certamente diminui a possibilidade de sobretratamento com quimioterapia.

### **5.12 Sobretratamento com trastuzumabe**

O uso da terapia-alvo com o anticorpo monoclonal trastuzumabe, no subgrupo de mulheres com câncer de mama HER2 positivo, se difundiu na prática clínica a partir do final da década passada, passando a representar uma alternativa terapêutica tanto para casos de câncer de mama inicial, quanto para metastáticos.

O principal risco associado a essa terapia é a cardiotoxicidade. Embora ela seja geralmente reversível com a descontinuidade do tratamento com trastuzumabe, alguns casos podem evoluir para insuficiência cardíaca grave e morte. Numa série prospectiva e multicêntrica de 81 casos de câncer de mama inicial tratados com trastuzumabe no Brasil, 46% apresentaram fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor do que 50% ou queda de mais de 10% da fração de ejeção pré-tratamento e um caso evoluiu para óbito em virtude da cardiotoxicidade (Grazziotin LR, Picon PD, 2017).

Como a terapia-alvo com trastuzumabe não era usada na época em que foram realizados os ensaios clínicos de rastreamento mamográfico, não há evidências conclusivas da existência de sobretratamento com trastuzumabe ou de sua redução com a prática do rastreamento. Portanto, não é possível afirmar que os riscos associados ao uso do trastuzumabe estejam aumentados ou reduzidos nas mulheres que se submetem ao rastreamento mamográfico.

### **5.13 Benefício líquido do rastreamento por Unidade da Federação**

Em geral os estados das regiões Norte e Nordeste apresentam os menores benefícios absolutos do rastreamento, mas também geralmente os menores danos, equilibrando um pouco o balanço entre riscos e benefícios. Ainda assim, os menores benefícios líquidos foram encontrados nas regiões Norte e Nordeste.

O maior determinante do benefício líquido foi o benefício absoluto do rastreamento, de forma que os estados com maiores benefícios absolutos foram também os estados com maiores benefícios líquidos, mesmo que em geral também sejam os estados com maiores danos do rastreamento. Essa é a situação dos estados do RJ, RS, SC, SP e PR no rastreamento bienal de 50 a 69 anos. O principal exemplo é o estado do RJ, que possui a melhor colocação em termos de benefício absoluto e de benefício líquido do rastreamento em todos os protocolos de rastreamento e cenários avaliados, mesmo sendo também o estado com os maiores danos absolutos do rastreamento. Portanto, o principal determinante do benefício líquido do rastreamento mamográfico no Brasil é a mortalidade de base por câncer de mama. Isso se deve principalmente à diferença absoluta da magnitude entre benefícios e danos nessa faixa etária. Portanto, em locais com maior mortalidade por câncer de mama na população-alvo do rastreamento, provavelmente o benefício líquido dessa intervenção será maior.

No rastreamento bienal de 50 a 69 anos, duas exceções a essa regra foram Sergipe e Distrito Federal. Embora estas duas UF estejam entre as 10 com maiores benefícios absolutos, as mesmas figuram entre as 10 com menores danos do rastreamento. Mesmo assim, essa diferença não trouxe grande impacto na classificação geral de benefício líquido diante de todas as UF. Por exemplo, Sergipe, que apresentava a sétima posição em termos de benefício absoluto do rastreamento, sobe apenas para a sexta posição em termos de benefício líquido. O DF aparece como um dos primeiros no benefício e entre os últimos nos danos (em todas as faixas etárias), gerando uma relação mais favorável entre benefícios e danos. Porém, possui a segunda colocação em termos de benefício absoluto e de benefício líquido do rastreamento em todos os protocolos de rastreamento e cenários avaliados.

As UF com menores benefícios absolutos no rastreamento bienal de 50 a 69 anos, também geralmente são as com menores benefícios líquidos. Nessa faixa etária, o Amapá e o Maranhão têm os piores benefícios absolutos e também os dois piores benefícios líquidos. Portanto, aqui novamente é a baixa mortalidade por câncer de mama na população-alvo o maior determinante do benefício líquido do rastreamento. O Amapá, mesmo sendo a UF onde os danos do rastreamento seriam menores, continua sendo a com menor benefício líquido. Sendo assim, a baixa mortalidade por câncer de mama na população-alvo foi a principal explicação para esse baixo desempenho nessa UF. Já o estado do Maranhão, aparece como a segunda pior UF em termos de danos do rastreamento, além de ser o segundo com menor benefício absoluto nessa faixa etária. Ainda assim, esse maior desequilíbrio entre benefícios e danos no Maranhão não foi suficiente para fazer com que o estado retirasse do Amapá a última posição em termos de benefício líquido do rastreamento. A alta mortalidade de base, nessa faixa etária por causas de morte associadas aos danos do rastreamento explica esse pior perfil do Maranhão. Por exemplo, em 2015 o Maranhão foi a UF brasileira com maior taxa ajustada de mortalidade por doenças cardiovasculares em mulheres (Brant LCC et al, 2017).

No presente estudo, o rastreamento anual de 40 a 49 anos só teve benefício líquido no melhor cenário. Mesmo assim, a relação entre danos e benefícios foi limítrofe, permitindo maior impacto do perfil de danos na classificação final de benefício líquido do rastreamento por UF, quando comparada à faixa de 50 a 69 anos. Considerando o melhor cenário para o rastreamento anual de 40 a 49 anos, a classificação das UF com relação ao suposto benefício líquido é, em geral, semelhante a observada para o rastreamento bienal de 50 a 69 anos. O Maranhão tem o menor benefício absoluto do rastreamento anual de 40 a 49 anos e também o

pior benefício líquido. Nesse cenário o Amapá ficou em uma situação intermediária em termos de benefício líquido, mesmo possuindo o menor benefício absoluto. Isso ocorreu, pois esse estado também possui o menor número de óbitos causados pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos. Comparando os protocolos de rastreamento, a mudança mais drástica de posição ocorreu em Roraima. Essa UF possui uma posição intermediária de benefício líquido no rastreamento bienal de 50 a 69 anos, mas ficou em uma das piores posições no rastreamento anual de 40 a 49 anos, diminuindo 14 posições no *ranking*.

#### 5.14 Limitações e perspectivas futuras

Em todos os modelos elaborados considerou-se que a redução dos riscos relativos no Brasil atual seria semelhante às observadas nos ensaios clínicos de rastreamento feitos entre as décadas de 1960 e 1990. Esse pressuposto foi adotado também nos principais modelos publicados (Nelson HD et al, 2016b; Marmot MG et al, 2012; Fitzpatrick-Lewis D et al, 2011). Uma crítica que poderia ser feita a essa abordagem é que, em tese, a evolução da terapia adjuvante nas últimas décadas pode ter diminuído a redução do risco relativo do rastreamento, por ter melhorado o prognóstico de tumores localmente avançados. Dessa forma, caso um ensaio clínico de rastreamento mamográfico fosse feito hoje, a mortalidade do grupo controle seria menor e diminuiria o contraste com o grupo rastreado, quando comparado aos ensaios clínicos originais. O risco relativo do uso de tamoxifeno por 5 anos na mortalidade geral é de 0,72 (Berry DA et al, 2005). O risco relativo com a quimioterapia adjuvante seria de 0,73 em mulheres com menos de 50 anos, 0,86 para mulheres de 50 a 59 anos e 0,92 para mulheres com 60 anos ou mais (Berry DA et al, 2005).

Apesar deste racional, a estimação do real impacto da terapia adjuvante na modificação dos riscos relativos com o rastreamento é uma tarefa extremamente difícil, a ponto de alguns autores considerarem que a única solução seria iniciar um novo ensaio clínico de rastreamento mamográfico (Birnbaum J et al, 2016). Contudo, seriam necessários cerca de 20 anos para a conclusão desse novo estudo e as terapias usadas durante o mesmo estariam provavelmente defasadas. Diante deste impasse, alguns autores têm tentado estimar esse efeito da terapia adjuvante no efeito do rastreamento. Um dos líderes dos ensaios clínicos de terapia adjuvante propôs que utilizando a sobrevida em 5 anos em um ensaio clínico de hormonioterapia adjuvante (90%) e com base na incidência de câncer de mama e mantendo o risco relativo de 80% com o rastreamento, o número de óbitos evitados no Reino Unido

deveria ser de 4 óbitos e não de 43 como proposto pelo painel independente (Baum M, 2013). O autor argumenta que a sobrevida em 10 anos um ensaio clínico de radioterapia adjuvante na década de 1980 era de 55%, enquanto que em estudos mais recentes seria de 90%. Contudo, o uso de sobrevida como desfecho superestima o efeito da evolução da terapia adjuvante, pois o rastreamento mamográfico se disseminou nesse período e o tempo de antecipação e os casos de sobrediagnóstico aumentam de forma espúria o tempo de sobrevivência.

Esse tema também foi alvo de um estudo de modelagem que criou um ensaio clínico de rastreamento hipotético iniciado em 2015, que foi comparado com um ensaio clínico de 1975. A conclusão desse modelo é que não houve diminuição dos riscos relativos com o rastreamento ao longo do tempo e que o advento da terapia adjuvante diminuiu apenas o efeito absoluto do rastreamento (Birnbaum J et al, 2016). Se esse modelo estiver correto, o efeito da terapia adjuvante já estaria contemplado no presente estudo. Considerando essa hipótese, os benefícios do rastreamento poderiam ser ainda menores se houvesse maior difusão da terapia adjuvante e melhor acesso aos serviços de saúde no país, pois a mortalidade do grupo com doença localmente avançada seria provavelmente menor do que a que temos hoje no Brasil.

Uma possível perspectiva futura para o presente estudo seria estratificar os modelos por mais variáveis que influenciariam na efetividade do rastreamento. Embora seja crescente na comunidade científica internacional a noção de que a individualização da decisão pelo rastreamento seria um caminho interessante, atualmente ainda não existem, na literatura, diretrizes validadas que recomendem variações de acordo com o risco pessoal de morte por câncer de mama. Geralmente, apenas sexo e idade são usadas para definir as recomendações de rastreamento. A única exceção a essa regra são os casos de muito alto risco. A avaliação dos riscos e benefícios para um país e para UF por si só já são aspectos inovadores do presente estudo. O uso de estimativas por UF no presente estudo faz sentido dentro do planejamento de ações de rastreamento no sistema de saúde e pela heterogeneidade entre as mesmas.

Um dos desdobramentos possíveis para esse trabalho é a criação de *decision aids* para decisão compartilhada no rastreamento adaptados para a realidade nacional e nos estados. Naturalmente um país continental como o Brasil e até mesmo as UF abrangem conjuntos heterogêneos de mulheres. Pelos contingentes menores de mulheres inviabilizaria o estudo, ou seria necessário utilizar as médias de mortalidades de muitos anos, gerando medidas de

tendência central artificiais que não refletiriam a dinâmica da evolução da mortalidade por câncer de mama ao longo do tempo. Uma alternativa futura seria considerar fatores ou marcadores de risco para câncer de mama, que poderiam refletir na magnitude do benefício, bem como para estratificar a população, tais como cor da pele, paridade, idade na primeira gestação, tempo de aleitamento materno, uso de terapia de reposição hormonal, obesidade e consumo de bebidas alcoólicas. Seria também interessante a inclusão de fatores que aumentam os danos do rastreamento, tais como ter mamas volumosas que aumentam o risco de câncer induzido pelas mamografias, ou o hábito do tabagismo que aumenta o risco das principais complicações de longo prazo do sobretratamento com radioterapia tais como doença arterial coronariana e câncer de pulmão.

Uma das principais bases para estimativa dos riscos e benefícios do rastreamento mamográfico no presente estudo foram os dados brasileiros de mortalidade oriundos do SIM, implantado no país entre 1975 e 1976, ele abrange todo o território nacional e possui uma cobertura de praticamente 100% dos óbitos que ocorrem país. Em uma avaliação realizada no início da presente década, os dados de mortalidade brasileiros foram classificados na mesma categoria de qualidade do que os de países europeus como Alemanha, França, Itália, Espanha, Suíça, Suécia, Noruega, Dinamarca, Bélgica e Holanda (Ferlay J, 2014). Em função da melhoria da qualidade do registro de óbito no Brasil nas últimas duas décadas, houve não somente aumento expressivo da cobertura dos registros de mortalidade (França E et al, 2014), como também diminuição progressiva do percentual de causas mal definidas (Couto MSA, 2018). Para as neoplasias o impacto da mortalidade por causas mal definidas tende a ser ainda menor. Com o uso de coeficiente de reclassificação de causas de morte mal definidas, baseado em investigação de óbitos no Brasil, as neoplasias estão entre o grupo de doenças como menor aumento dos casos de óbitos após a reclassificação (França E et al, 2014). Os maiores aumentos percentuais de mortalidade após a reclassificação ocorrem em transtornos mentais, causas maternas, doenças endócrinas, do sistema nervoso e do aparelho circulatório (França E et al, 2014).

Ainda assim, pode ter havido uma subestimação de mortalidade nas regiões Norte e Nordeste, onde a proporção de óbitos por causa mal definida é maior (Couto MSA, 2018). Contudo, a mortalidade por câncer de mama é relativamente pouco afetada por causas mal definidas, mesmo quando comparado a outros cânceres, como o câncer de colo do útero (Couto MSA, 2018). Provavelmente em função de sua topografia, que facilita a detecção

clínica da doença por meio de sinais – tais como como nódulo mamário, descarga papilar, ulceração, retração e mudança no formato dos mamilos - e da raridade do carcinoma oculto de mama, isto é, casos em que não é possível detectar o tumor primário na mama e que correspondem a menos de 1% de todos os casos de câncer de mama (García-Verastegui LS, 2017). Dessa forma, depreende-se que os dados de mortalidade usados não subestimaram o benefício absoluto do rastreamento mamográfico no presente estudo, ou o fizeram de forma muito pouco expressiva. Todos esses fatores falam também contra a subestimação da mortalidade por câncer de mama como explicação relevante para a heterogeneidade existente entre as unidades da federação. O maior impacto na subestimação da mortalidade nas regiões Norte e Nordeste provavelmente ocorreu nas estimativas dos danos do rastreamento como, por exemplo, naqueles riscos relacionados ao aumento de mortalidade por causas cardiovasculares, já que o registro de *causa mortis* por esse grupo de doenças é sabidamente mais afetado pela qualidade do preenchimento das declarações de óbito.

A não inclusão do excesso de mortalidade por câncer de mama ipsilateral e contralateral induzido pelo sobretratamento com radioterapia foi adotada em virtude de ausência de dados na literatura. Essa abordagem provavelmente subestima em certa medida os danos do sobretratamento, pois o excesso de incidência e mortalidade tardia por câncer de mama não seria contabilizada nos ensaios clínicos nos cálculos de eficácia do tratamento.

Como a TDC estimada foi baixa e a mesma foi utilizada apenas para a estimativa de casos de sobrediagnóstico, a mesma pode ter subestimado os danos do rastreamento. Contudo, a TDC por faixa etária foi semelhante às dos estudos brasileiros publicados e também não foi muito inferior a observada nos EUA.

Um dos principais limites do presente estudo é a não inclusão nas análises da temporalidade em que os óbitos ocorreram. Óbitos mais próximos da data do diagnóstico apresentam maior impacto na sobrevida real, como é o caso de alguns dos óbitos causados pelo rastreamento, como é o caso dos óbitos cirúrgicos pelo excesso de mastectomias e os óbitos cardiovasculares e por suicídio que ocorrem pouco tempo após o sobrediagnóstico de câncer de mama. Contudo, esses casos representam a minoria de todos os óbitos provocados pelo rastreamento. Tanto os óbitos potencialmente evitados pelo rastreamento, quanto a maioria dos óbitos causados por ele tendem a ocorrer entre 5 e 15 anos após o rastreamento. Dessa forma, parece haver um certo equilíbrio quanto a temporalidade dos óbitos causados e

evitados pelo rastreamento. Uma forma de introduzir a dimensão do tempo de vida nas análises seria o cálculo dos anos potenciais de vida perdidos.

Considerando a ausência de eficácia do rastreamento de mulheres na faixa de 40 a 49 anos, a inclusão de anos de vida perdidos nas análises aumentaria ainda mais o impacto negativo dessa prática. Um exemplo é a indução de câncer pela radiação ionizante. A mortalidade por cânceres induzidos pelas mamografias de rastreamento parece aumentar em torno de 10 anos após a exposição inicial permanece elevada por mais de 50 anos (Berrington de González A, Reeves G, 2005). Isso torna ainda mais desfavorável o rastreamento de mulheres com menos de 50 anos, especialmente no caso base e no pior cenário, pois os anos potenciais de vida perdidos pelos danos no rastreamento seriam ainda maiores do que em mulheres mais velhas. Em outro modelo, o número de anos de vida potencialmente perdidos por óbitos por câncer radioinduzido pelas mamografias de rastreamento foi mais de seis vezes maior no rastreamento anual de 40 a 49 anos do que o rastreamento bienal de 50 a 59 anos (Yaffe MJ, Mainprize JG, 2011).

Outra limitação do presente modelo é a não inclusão de desfechos relativos à qualidade de vida, tendo em vista os reconhecidos efeitos psicológicos dos desfechos frequentes com o rastreamento, como resultados falso-positivos (Brodersen J et al, 2013) e excesso de diagnóstico de câncer de mama (Fang F et al, 2012). Embora os óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico tenham sido considerados na modelagem, casos menos extremos como depressão, ansiedade e estresse pós-traumático são certamente mais prevalentes e podem ser persistentes (Bottino SMB et al, 2009, Yousaf U, 2005). É preciso considerar ainda que o aumento de risco de doenças cardiovasculares após o sobretratamento com radioterapia, por exemplo, só foi avaliado no aspecto mortalidade, mas certamente sua incidência aumentada também tem repercussões em termos de qualidade de vida

## CONCLUSÃO

O presente estudo aponta que os benefícios do rastreamento mamográfico em termos de óbitos evitados pelo rastreamento superam seus riscos em termos de óbitos causados pelo rastreamento no rastreamento bienal de 50 a 59 anos, 60 a 69 anos e 50 a 69 anos. Nenhuma das análises de sensibilidade alterou essa conclusão para esses protocolos de rastreamento. Contudo, mesmo nessa faixa etária, o efeito estimado para o Brasil na redução da mortalidade por câncer de mama foi metade do estimado para o Reino Unido, mesmo assumindo o mesmo RR. As análises por UF revelam um benefício absoluto do rastreamento e um benefício líquido ainda menor em 18 das 27 UF, especialmente nas regiões Norte e Nordeste. O benefício absoluto do rastreamento e o benefício líquido do rastreamento na UF com pior resultado (Amapá), chegam a ser três vezes e meia menores do que na UF com melhor resultado (Rio de Janeiro).

Comparando todos os protocolos de rastreamento analisados, o mais eficiente é o bienal de 60 a 69 anos, com quase 3 vezes mais óbitos evitados do que o rastreamento bienal na faixa de 50 a 59 anos e com número semelhante de óbitos evitados pelo rastreamento bienal de 50 a 69 anos. O rastreamento de 60 a 69 anos também possui o maior benefício líquido. A extensão do rastreamento até 74, não possui respaldo em dados de eficácia de ensaios clínicos randomizados e controlados. Mesmo assumindo o mesmo RR - sem significância estatística - utilizado pela USPSTF, o efeito no Brasil da extensão do rastreamento até 74 anos na redução da mortalidade por câncer de mama seria duas vezes e meia menor do que o estimado para os EUA por essa mesma força-tarefa.

O rastreamento em mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos, apesar de ter sido o mais estudado em ensaios clínicos ainda não apresenta eficácia comprovada na redução da mortalidade por câncer de mama. Mesmo em um cenário otimista, onde se considera a existência de eficácia, o balanço entre mortes evitadas e causadas seria limítrofe (1,48 por 10 mil convidadas) e a eficiência muito menor, com um NNS com cerca do triplo do valor daquele estimado para o rastreamento bienal de 60 a 69 anos e um número de óbitos evitados sete vezes menor do que nessa faixa etária. Se houvesse modificação da atual recomendação de rastreamento bienal de 50 a 69 anos com antecipação do início do rastreamento para os 40 anos com periodicidade anual até os 49, mesmo considerando a existência de eficácia, o benefício líquido do rastreamento diminuiria quando comparado ao protocolo preconizado atualmente pelo INCA, se considerado o cenário mais provável de danos do rastreamento.

Com relação aos danos, essa situação se inverte. O rastreamento anual na faixa etária de 40 a 49 anos aproximadamente dobra os danos, como resultados falso-positivos e excesso de biópsias, quando comparado ao rastreamento bienal na faixa etária de 50 a 59 anos ou de 60 a 69 anos, além de também gerar mais casos de sobrediagnóstico e sobretratamento. Essa situação é agravada pela provável ausência de benefícios do rastreamento em mulheres com menos de 50 anos, gerando provável dano líquido para as mulheres assintomáticas que se submetem às mamografias de rotina. Todos esses resultados corroboram as novas diretrizes ministeriais para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil, com sua recomendação favorável fraca ao rastreamento bienal de 50 a 69 anos e recomendação contrária ao rastreamento anual de 40 a 49 anos. Essas recomendações se aplicam também à saúde suplementar brasileira, onde o *overscreening* também é muito comum. Da mesma forma, os presentes resultados devem incentivar a busca de soluções mais eficientes para a realidade brasileira, como as estratégias de *downstaging* apontadas nas referidas diretrizes.

No Brasil, no rastreamento anual de 40 a 49 anos, os danos mais importantes do rastreamento, em termo de número de óbitos causados, são as mortes por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias, correspondendo a cerca de 70% do total no cenário mais provável. Dois fatores de alta prevalência e geralmente mutuamente excludentes, a existência de mamas volumosas e o uso de próteses de silicone, poderiam dobrar as mortes por esses cânceres radioinduzidos, eliminando qualquer possível benefício líquido do rastreamento mamográfico anual de 40 a 49 anos até mesmo no cenário mais otimista de eficácia desse rastreamento. A segunda causa principal de óbito nesse grupo foram as doenças cardiovasculares associadas ao sobretratamento com radioterapia adjuvante, com 16,5% do total.

No rastreamento bienal de 50 a 69 anos, o maior número de mortes causadas pelo rastreamento ocorre devido aos óbitos cardiovasculares associados ao sobretratamento com radioterapia adjuvante, sendo responsável por a cerca de 70% do total de óbitos provocados pelo rastreamento no cenário mais provável, mesmo considerando as doses de radiação modernas. A nova técnica de inspiração profunda com suspensão da respiração pode diminuir a dose de radiação no coração, tanto na IMRT, quanto na VMAT. A segunda principal causa de óbito provável nesse grupo foi o câncer de pulmão também associado ao sobretratamento com radioterapia adjuvante, correspondendo a 13% do total de óbitos provocados pelo rastreamento. Um fator que isoladamente pode aumentar simultaneamente o risco absoluto

dessas duas complicações é o tabagismo corrente em mulheres com elevada carga tabágica. Mas esse aumento de risco pode ser amenizado pela cessação do tabagismo até mesmo quando ocorre no momento da radioterapia.

É importante considerar, que o cenário real no Brasil pode ser ainda mais desfavorável do que os apresentados no presente estudo. As doses modernas de radiação utilizadas nas simulações sobre os danos do sobretratamento com radioterapia adjuvante não são doses de estudos brasileiros, pois não existem dados disponíveis. A mortalidade cirurgica também não é brasileira pelo mesmo motivo. O mesmo cocorre com o risco relativo de diminuição da mortalidade, usado para estimar o benefício absoluto do rastreamento é oriundo de ensaios clínicos. Ele pode estar superdimensionando, pois pressupõe garantia da qualidade das mamografias e acesso a toda a linha de cuidado incluindo confirmação diagnóstica e tratamento.

Para reduzir os danos do rastreamento mamográfico no Brasil, e assegurar que o balanço entre riscos e benefícios seja provavelmente favorável, as principais medidas que devem ser adotadas são incentivos para adesão às diretrizes oficiais de faixa etária e população-alvo; a instituição de decisão informada e compartilhada antes da solicitação de rastreamento, especialmente quando for demandada fora das recomendações; implementação de programas nacionais de qualidade em mamografia e de qualidade em radioterapia, além da cessação do tabagismo em pacientes que se submetem à radioterapia adjuvante.

## REFERÊNCIAS

Akl EA, Oxman AD, Herrin J et al. Using alternative statistical formats for presenting risks and risk reductions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 3: CD006776.

Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet (London, England).* 2015; 385(9972):977-1010. doi:10.1016/S0140-6736(14)62038-9.

Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.

American College of Obstetricians-Gynecologists (ACOG). Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening. *Obstet Gynecol* 2011; 118(2 Pt 1):372-82.

American College of Radiology (ACR). Breast imaging reporting and data system (BI-RADS®). 4<sup>a</sup> ed. Reston: American College of Radiology; 2003.

American College of Radiology (ACR). Breast imaging reporting and data system (BI-RADS™). 5<sup>a</sup> ed. Reston: American College of Radiology; 2013.

Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-25.

Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening Mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146(7):516-26.

Ashton-Prolla P, Giacomazzi J, Schmidt AV et al. Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care. *BMC Cancer.* 2009 Aug 14;9:283. doi: 10.1186/1471-2407-9-283.

Autier P. Breast cancer: Doubtful health benefit of screening from 40 years of age. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Oct;12(10):570-2. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.162.

Autier P, Boniol M, Smans M, Sullivan R, Boyle P. Statistical analyses in Swedish randomised trials on mammography screening and in other randomised trials on cancer screening: a systematic review. *J R Soc Med.* 2015 Nov;108(11):440-50. Doi: 10.1177/0141076815593403.

Autier P, Boniol M, Koechlin A, Pizot C, Boniol M. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. *The BMJ.* 2017;359:j5224. doi:10.1136/bmj.j5224.

Azevedo E Silva G, Bustamante-Teixeira MT, Aquino EM, Tomazelli JG, Dos-Santos-Silva I. Acesso à detecção precoce do câncer de mama no Sistema Único de Saúde: uma análise a partir dos dados do Sistema de Informações em Saúde. *Cad Saude Publica*. 2014 Jul;30(7):1537-50.

Azevedo e Silva G, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. *Rev Saude Publica*. 2011;45(6):1009-18.

Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1939-47. doi: 10.1093/annonc/mdq683.

Baines CJ, To T, Miller AB. Revised estimates of overdiagnosis from the Canadian National Breast Screening Study. *Prev Med*. 2016 Sep;90:66-71. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.06.033.

Baker SG, Prorok PC, Kramer BS. Lead time and overdiagnosis. *J. Natl. Cancer Inst* 2014. 106 (12)

Barreto AS, Mendes MF, Thuler LC. Avaliação de uma estratégia para ampliar a adesão ao rastreamento do câncer de mama no Nordeste brasileiro. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012 Feb;34(2):86-91.

Barros ACS, Leite KRM. Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea. *Rev Bras Mastologia*. 2015;25(4):146-55. doi: 10.5327/Z201500040006RBM

Baum M. 'Catch it early, save a life and save a breast': this misleading mantra of mammography. *J R Soc Med*. 2015 Sep;108(9):338-9. Doi: 10.1177/0141076815603563

Baum M. Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment is included. *BMJ*. 2013 Jan 23;346:f385. doi: 10.1136/bmj.f385.

Beemsterboer PMM, Warmerdam PG, Boer R, de Honing HJ. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen* 1998;5: 81–87

Ben-Shlomo Y, Collin SM, Quekett J, Sterne JAC, Whiting P. Presentation of Diagnostic Information to Doctors May Change Their Interpretation and Clinical Management: A Web-Based Randomised Controlled Trial *PLoS One*. 2015;10(7):e0128637. doi: 10.1371/journal.pone.0128637

Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, Ron E. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer*. 2010;102(1):220-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6605435.

Berrington de González A; Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer*. 2005 Sep 5;93(5):590-6.

Berry DA et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 353, n. 17, p. 1784-1792, oct. 2005.

Biller-Andorno N; Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 370, n. 21, p. 1965-1967, 2014.

Birnbaum J, Gadi VK, Markowitz E, Etzioni R. The Effect of Treatment Advances on the Mortality Results of Breast Cancer Screening Trials: A Microsimulation Model. *Ann Intern Med*. 2016 Feb 16;164(4):236-43. doi: 10.7326/M15-0754.

Bjurstam NG, Björneld LM, Duffy SW. Updated results of the Gothenburg Trial of Mammographic Screening. *Cancer*. 2016 Jun 15;122(12):1832-5. doi: 10.1002/cncr.29975

Bleyer A; Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*. 2012 Nov 22;367(21):1998-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1206809.

Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, Russell NS, Poortmans P, Theuws JC et al. Cardiovascular Disease Risk in a Large, Population-Based Cohort of Breast Cancer Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(5):1061-72. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.040.

Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, Hyde CJ. Psychological consequences of false-positive screening mammograms in the UK. *Evid Based Med*. 2013; 18(2):54-61. doi: 10.1136/eb-2012-100608.

Bottino SMB, Fráguas R, Gattaz WF. Depressão e câncer. *Rev Psiq Clín*. 2009;36(3):109-15.

Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol*. 2017 May;20Suppl 01(Suppl 01):116-128. doi: 10.1590/1980-5497201700050010.

Braga MR. Análise da utilização de mamografia e seus desdobramentos em um plano de autogestão em saúde [dissertação de mestrado]. [Rio de Janeiro (RJ)]: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2015. 98 p.

Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. SISMAMA - Sistema de Informação do Câncer de Mama. Informações Estatísticas [Internet]. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php?area=0402>. Acessado em: 26/10/2017

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 355 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Portaria conjunta nº 04, de 23 de janeiro de 2018.

Breast Cancer Action. Does Early Detection Save Lives? San Francisco, 2014. Disponível em: <<http://www.bcaction.org/resources/webinars/free-webinar-does-early-detection-save-lives/>>. Acesso em: 9 set. 2015.

Brodersen J and Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med* 2013; 11: 106–115.

Brown LC, Mutter RW, Halyard MY. Benefits, risks, and safety of external beam radiation therapy for breast cancer. *Int J Womens Health*. 2015 Apr 24;7:449-58. doi: 10.2147/IJWH.S55552.

Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launders J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med*. 2010 Feb 16;152(4):238-46. doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00190.

Burda BU, Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Smith ME. Quality varies across clinical practice guidelines for mammography screening in women aged 40-49 years as assessed by AGREE and AMSTAR instruments. *J Clin Epidemiol*. 2011 Sep;64(9):968-76. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.12.005

Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on ovarian suppression. *J Clin Oncol* 2016; 34:1689.

Burton RC, Bell RJ, Thiagarajah G, Stevenson C. Adjuvant therapy, not mammographic screening, accounts for most of the observed breast cancer specific mortality reductions in Australian women since the national screening program began in 1991. *Breast cancer research and treatment*. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Feb;131(3):949-55. doi: 10.1007/s10549-011-1794-6.

Caetano S, Junior JM, Fingerman F, Goldman SM, Szejnfeld J. Mammographic assessment of a geographically defined population at a mastology referral hospital in São Paulo Brazil. *PLoS One*. 2013 Sep 16;8(9):e74270. doi: 10.1371/journal.pone.0074270.

Camargo Júnior HS, Camargo MM, Teixeira SR, Arruda MS, Azevedo J. Apresentação de resultados de um serviço de rastreamento mamográfico com ênfase na auditoria epidemiológica. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009 Oct;31(10):508-12.

Canadian Task Force on Preventive Health Care, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40–74 years. *CMAJ*. 2011 Nov 22; 183(17): 1991–2001. doi: 10.1503/cmaj.110334)

Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. *BMJ*. 2015;350:g7773. doi: 10.1136/bmj.g7773.

Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, Lin XX, Liu LJ, Chen XM et al. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5). pii: e005633. doi: 10.1161/JAHA.117.005633.

Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.

Colozza M, de Azambuja E, Cardoso F, Bernard C, Piccart MJ. Breast cancer: achievements in adjuvant systemic therapies in the pre-genomic era. *Oncologist.* 2006 Feb;11(2):111-25.

Corrêa RS. Mamografia: Infraestrutura, cobertura, qualidade e risco do câncer radioinduzido em rastreamento oportunístico no estado de Goiás [tese de doutorado]: Universidade Federal de Goiás; 2012.

Couto MSA, Firme VAC, Guerra MR, Teixeira MTB. Efeito da redistribuição das causas mal definidas de óbito sobre a taxa de mortalidade por câncer de mama no Brasil. *Cien Saude Colet [periódico na internet]* (2018/Mar). [Citado em 25/04/2018]. Está disponível em:<http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/efeito-da-redistribuicao-das-causas-mal-definidas-de-obito-sobre-a-taxa-de-mortalidade-por-cancer-de-mama-no-brasil/16647?id=16647&id=16647>

Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21-9.

Da Costa Vieira RA, Biller G, Uemura G, Ruiz CA, Curado MP. Breast cancer screening in developing countries. *Clinics.* 2017;72(4):244-253. doi:10.6061/clinics/2017(04)09.

Dahabreh IJ, Wieland LS, Adam GP, Halladay C, Lau J, Trikalinos TA. Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions: An Update to the 2009 Report [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Sep. Report No.: 14-EHC040-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.

Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013 Mar 14;368(11):987-98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.

De Castro Mattos JS, Mauad EC, Syrjänen K, Longatto-Filho A, Haikel RL, Da Costa Vieira RA, Silva TB, De Barros N. The impact of breast cancer screening among younger women in the Barretos Region, Brazil. *Anticancer Res.* 2013 Jun;33(6):2651-5.

Dey P, Bundred N, Gibbs A, Hopwood P, Baildam A, Boggis C, James M, Knox F, Leidecker V, Woodman C. Costs and benefits of a one stop clinic compared with a dedicated breast clinic: randomised controlled trial. *BMJ.* 2002;324(7336):507.

Diniz CSG, Pellini ACG, Ribeiro AG, et al. Breast cancer mortality and associated factors in São Paulo State, Brazil: an ecological analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016395. doi:10.1136/bmjopen-2017-016395.

Di Sibio A, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Female breast cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:S110-S120. DOI: 10.1002/14651858.CD011396.pub2.

Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res*. 2015 Mar 13;17:37. doi: 10.1186/s13058-015-0546-7

Duffy SW, Gabe R. What should the detection rates of cancers be in breast screening programmes? *Br J Cancer*. 2005 Feb 14;92(3):597-600.

Elmore JG, Kramer BS. Breast cancer screening: toward informed decisions. *JAMA*. 2014 Apr 2;311(13):1298-9. doi: 10.1001/jama.2014.2494.

El-Tamer, MB et al. Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women: national benchmarks for standards of care. *Annals of surgery, Philadelphia*, v. 245, n. 5, p. 665-671, apr. 2007.

Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):831-838.

Fang F, Fall K, Mittleman MA, Sparén P, Ye W, Adami HO, Valdimarsdóttir U. Suicide and cardiovascular death after a cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1310-8. doi: 10.1056/NEJMoa1110307.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.

Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Peirson L, Gauld M, Liu YY. Breast cancer screening. Hamilton: McMaster University, 2011. [Acessado em 19 abr 2017]. 138p. Disponível em: <http://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/2011/11/2011-breast-cancer-systematic-review-en.pdf>

França E, Teixeira R, Ishitani L, et al. Ill-defined causes of death in Brazil: a redistribution method based on the investigation of such causes. *Revista de Saúde Pública*. 2014;48(4):671-681. doi:10.1590/S0034-8910.2014048005146.

García-Verastegui LS, Ríos-Rodríguez N, Tenorio-Flores E, García-Blanco MC. Incidencia del cáncer oculto de mama con metástasis ganglionar, hallazgos imagenológicos. *Anales de Radiología México* 2017;16(1):3-13.

Gervais MK, Burtenshaw SM, Maxwell J, Dickson BC, Catton CN, Blackstein M, McCready D, Escallon J, Gladdy RA. Clinical outcomes in breast angiosarcoma patients: A rare tumor with unique challenges. *J Surg Oncol*. 2017 Dec;116(8):1056-1061. doi: 10.1002/jso.24780.

Ginsberg GM, Lauer JA, Zelle S, Baeten S, Baltussen R. Cost effectiveness of strategies to combat breast, cervical, and colorectal cancer in sub-Saharan Africa and South East Asia: mathematical modelling study. *The BMJ*. 2012;344:e614. doi:10.1136/bmj.e614.

Gigerenzer G. *Reckoning with risk: learning to live with uncertainty*. Londres: Penguin Books; 2002. 320 p.

Giannakopoulos K, El-Battrawy I, Schramm K, Ansari U, Hoffmann U, Borggrete M, Akin I. Comparison and Outcome Analysis of Patients with Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Emotional Stress or Physical Stress. *Front Psychol* 2017; 8:527. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00527

Giordano L, von Karsa L, Tomatis M, Majek O, de Wolf C, Lancucki L, Hofvind S et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:72-82.

Girianelli VR, Gamarra CJ, Azevedo e Silva G. Os grandes contrastes na mortalidade por câncer do colo uterino e de mama no Brasil. *Rev Saude Publica*. 2014;48(3):459-467.

Godinho ER, Koch HA. Rastreamento do câncer de mama: aspectos relacionados ao médico. *Radiol Bras* 2004; 37(2):91-99.

Gomes MC, Costa MM, Borojevic R, Monteiro AN, Vieira R, Koifman S, Koifman RJ, Li S, Royer R, Zhang S, Narod SA. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jul;103(3):349-53.

Gordis L. *Epidemiology*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.

Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):Cd001877.

Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet*. 2000;355(9198):129-34.

Gøtzsche PC. Mammography screening is harmful and should be abandoned. *J R Soc Med*. 2015 Sep;108(9):341-5. Doi: 10.1177/0141076815602452.

Gøtzsche PC. On the benefits and harms of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004;33:56-64

Gøtzsche PC. Ramifications of screening for breast cancer: overdiagnosis in the Malmö trial was considerably underestimated. *BMJ*. 2006;332(7543):727.

Gøtzsche PC; Jørgensen, K. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4;(6):CD001877. doi: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.

Grabler P, Sighoko D, Wang L, Allgood K, Ansell D. Recall and Cancer Detection Rates for Screening Mammography: Finding the Sweet Spot. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Jan;208(1):208-213. doi: 10.2214/AJR.15.15987.

Gray JAM. New concepts in screening. *The British Journal of General Practice*, London, v. 54, n. 501, p. 292-298, 2004.

Guerra MR, Silva GA, Nogueira MC, Leite IC, Oliveira Rde V, Cintra JR, Bustamante-Teixeira MT. Breast cancer survival and health inequities. *Cad Saude Publica*. 2015 Aug;31(8):1673-84. doi: 10.1590/0102-311X00145214.

Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*, 3rd ed. McGraw-Hill Education, 2015.  
Haque R, Shi J, Schottinger JE, Chung J, Avila C, Amundsen B, Xu X, Barac A, Chlebowski RT. Cardiovascular Disease After Aromatase Inhibitor Use. *JAMA Oncol*. 2016 Dec 1;2(12):1590-1597. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0429.

Hamashima C, Ohta K, Kasahara Y, Katayama T, Nakayama T, Honjo S, Ohnuki K. A meta-analysis of mammographic screening with and without clinical breast examination. *Cancer Sci*. 2015 Jul;106(7):812-8. doi: 10.1111/cas.12693.

Harcourt D, Ambler N, Rumsey N, Cawthorn SJ. Evaluation of a one-stop breast lump clinic: A randomized controlled trial. *Breast* 1998; 7(6): 314-319

Hargraves I, Montori VM. Decision aids, empowerment, and shared decision making. *BMJ*. 2014 Sep 25;349:g5811. doi: 10.1136/bmj.g5811.

Harstall C. *Mammography screening: mortality rate reduction and screening interval*. Alberta: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 2000.

Hatzaras IS, Bible JE, Koullias GJ, Tranquilli M, Singh M, Eleftheriades JA. Role of exertion or emotion as inciting events for acute aortic dissection. *Am J Cardiol*. 2007 Nov 1;100(9):1470-2.

Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology*, [Illinois?], v. 25, n. 1, p. 246-253, oct. 2010.

Henson KE, McGale P, Taylor C, Darby SC. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*. 2013 Jan 15;108(1):179-82. doi: 10.1038/bjc.2012.575.

Hiatt RA, Brody JG. Environmental Determinants of Breast Cancer. *Annu Rev Public Health*. 2018. doi: 10.1146/annurev-publhealth-040617-014101.

Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18;7:CD007077. doi: 10.1002/14651858.CD007077.pub3.

Hubbard R, Kerlikowske K, Flowers C, Yankaskas B, Miglioretti D. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011; 155(8):481–492.

Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012 Nov 17;380(9855):1778-86. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61611-0.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua de Vida. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/metodologia.shtm>. Acessado em: 20/04/2018

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Magnitude do Câncer no Brasil: Incidência, Mortalidade e Tendência. Informativo Vigilância do Câncer n. 3 maio/novembro 2012. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/informativo\\_vigilancia\\_cancer\\_n3\\_2012.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/informativo_vigilancia_cancer_n3_2012.pdf)

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017. 128 p

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Controle do câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA; 2004. 39 p.

Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Ficha técnica de indicadores relativos às ações de controle do câncer de mama. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

Jacklyn G, Glasziou P, Macaskill P, Barratt A. Meta-analysis of breast cancer mortality benefit and overdiagnosis adjusted for adherence: improving information on the effects of attending screening mammography. *Br J Cancer.* 2016 May 24;114(11):1269-76. doi: 10.1038/bjc.2016.90.

Jatoi I. The impact of advances in treatment on the efficacy of mammography screening. *Preventive Medicine, New York*, v. 53, n. 3, p. 103-104, sept. 2011.

Jeevan R, Cromwell DA, Trivella M, Lawrence G, Kearins O, Pereira J, Sheppard C, Caddy CM, van der Meulen JH. Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics. *BMJ.* 2012 Jul 12;345:e4505. doi: 10.1136/bmj.e4505.

Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, Anttila A, Lundin M, Isola J, Lundin J. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA.* 2004 Sep 1;292(9):1064-73.

Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Kalager M, Zahl PH. Breast Cancer Screening in Denmark: A Cohort Study of Tumor Size and Overdiagnosis. *Ann Intern Med.* 2017. doi: 10.7326/M16-0270

Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Influence of mammography screening on use of mastectomies in Denmark. *Acta Oncol.* 2015;54(1):133-4. doi: 10.3109/0284186X.2014.920958.

Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. *BMC Womens Health.* 2009 Dec 22;9:36. doi: 10.1186/1472-6874-9-36

Kalager M, Adami HO, Bretthauer M. Too much mammography. *BMJ.* 2014 Feb 11;348:g1403. doi: 10.1136/bmj.g1403.

Keen JD, Keen JE. How does age affect baseline screening mammography performance measures? A decision model. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2008 Sep 21;8:40. doi: 10.1186/1472-6947-8-40.

Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD, et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):493-502. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00005.

Kershaw KN, Brenes GA, Charles LE, Coday M, Daviglius ML, Denburg NL, Kroenke CH, Safford MM, Savla T, Tindle HA, Tinker LF, Van Horn L. Associations of stressful life events and social strain with incident cardiovascular disease in the Women's Health Initiative. *J Am Heart Assoc.* 2014 Jun 27;3(3):e000687. doi: 10.1161/JAHA.113.000687

Klompshouwer EG, Weber RJ, Voogd AC, den Heeten GJ, Strobbe LJ, Broeders MJ, Tjan-Heijnen VC, Duijm LE. Arbitration of discrepant BI-RADS 0 recalls by a third reader at screening mammography lowers recall rate but not the cancer detection rate and sensitivity at blinded and non-blinded double reading. *Breast.* 2015 Oct;24(5):601-7. doi: 10.1016/j.breast.2015.06.004.

Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):266-73. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71221-5.

Kurian AW, Bondarenko I, Jagsi R, Friese CR, McLeod MC, Hawley ST, Hamilton AS, Ward KC, Hofer TP, Katz SJ. Recent Trends in Chemotherapy Use and Oncologists' Treatment Recommendations for Early-Stage Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Dec 11. doi: 10.1093/jnci/djx239.

Lacquement MA, Mitchell D, Hollingsworth AB. Positive predictive value of the Breast Imaging Reporting and Data System. *J Am Coll Surg.* 1999 Jul;189(1):34-40

Landercasper J, Miller CH 3rd, Boyer DD. Toxic shock syndrome and multiple-system organ failure after breast biopsy. *Surgery.* 1987 Jul;102(1):96-8.

Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372(24):2353-8. doi: 10.1056/NEJMSr1504363.

Lehman CD, Arao RF, Sprague BL, Lee JM, Buist DS, Kerlikowske K, Henderson LM, Onega T, Tosteson AN, Rauscher GH, Miglioretti DL. National Performance Benchmarks for Modern Screening Digital Mammography: Update from the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Radiology*. 2017 Apr;283(1):49-58. doi: 10.1148/radiol.2016161174.

Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med*. 1996;334(7):413-9.

Leung GM, Lam TH, Thach TQ, Hedley AJ. Will screening mammography in the East do more harm than good? *Am J Public Health*. 2002 Nov;92(11):1841-6.

Li J, Hansen D, Mortensen PB, Olsen J. Myocardial infarction in parents who lost a child: a nationwide prospective cohort study in Denmark. *Circulation*. 2002;106(13):1634-9.

Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Constantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozol versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomized, Double-blind phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387:849-56.

Marmot MG et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. A report jointly commissioned by Cancer Research UK and the Department of Health (England). London, 2012.

Mattos JSC, Caleffi M, Vieira RAC. Rastreamento mamográfico no Brasil: Resultados preliminares. *Rev Bras Mastologia*. 2013;23(1):22-27

McCain S, Newell J, Badger S, Kennedy R, Kirk S. Referral patterns, clinical examination and the two-week-rule for breast cancer: a cohort study. *Ulster Med J*. 2011;80(2):68-71.

McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, Fornander T, Gigante B, Jensen MB, Peto R, Rahimi K, Taylor CW, Ewertz M. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. 2011 Aug;100(2):167-75. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.016.

McPherson K, Al Waheidi S. The overestimation and the inappropriate promotion of the benefits of mammographic screening in breast cancer research and interventions in the Gaza Strip. *Lancet*. 2018;391 Suppl 2:S21. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30387-8.

Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, Shah K. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):268-78. doi: 10.7326/M15-1789.

Miglioretti DL, Lange J, van den Broek JJ, Lee CI, van Ravesteyn NT, Ritley D, Kerlikowske K, Fenton JJ, Melnikow J, de Koning HJ, Hubbard RA. Radiation-Induced Breast Cancer Incidence and Mortality From Digital Mammography Screening: A Modeling Study. *Ann Intern Med*. 2016 Feb 16;164(4):205-14. doi: 10.7326/M15-1241.

Migowski A, Dias MBK, organizadores. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2015.

Migowski A, Silva GA, Eluf-Neto J. Breast cancer screening: different contexts require different guidelines. 2016c <http://annals.org/article.aspx?articleid=2480757>.

Migowski A. A detecção precoce do câncer de mama e a interpretação dos resultados de estudos de sobrevivência. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 20, p. 1309-1309, 2015. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232015000401309&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015000401309&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)

Migowski A. A interpretação das novas diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 32, p. 00111516, 2016a. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2016000807001&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000807001&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

Migowski A. Direito à Saúde e Incorporação de Tecnologias: O Caso do Rastreamento Mamográfico no Brasil. *Revista de APS (Impresso)*, v. 15, p. 235-236, 2012. <https://aps.ufjf.emnuvens.com.br/aps/article/download/2255/687>

Migowski A. Riscos e benefícios do rastreamento do câncer de mama no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, p. 989-989, 2016b. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232016000300989&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000300989&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)

Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014 Feb 11;348:g366. doi: 10.1136/bmj.g366.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 160 p.

Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Fundamentos de Patologia. Nona edição, 2017. Editora Elsevier.

Moraes DC, Almeida AM, Figueiredo EN, Loyola EA, Panobianco MS. Opportunistic screening actions for breast cancer performed by nurses working in primary health care. *Rev Esc Enferm USP*. 2016 Feb;50(1):14-21. doi: 10.1590/S0080-623420160000100002

Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years'

follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015 Sep;16(9):1123-32. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00128-X

Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Gbate S, Davidson B, Montgomery RC, Crowley MJ, McCrory DC, Kendrick A, Sanders GD. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA.* 2015 Oct 20;314(15):1615-34. doi: 10.1001/jama.2015.13183.

Nasseri K, Mills PK, Mirshahidi HR, Moulton LH. Suicide in cancer patients in California, 1997-2006. *Arch Suicide Res.* 2012;16(4):324-33. doi: 10.1080/13811118.2013.722056.

National Cancer Institute (Estados Unidos da América). Screening mammograms: questions and answers. 2014. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/screening-mammograms>> Acesso em: 16 abr. 2014.

National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and Diagnosis V.2.2013. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN 2013. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (acessado em 20/Abr/2014)

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Familial Breast Cancer: Classification, Care and Managing Breast Cancer in People with a Family History of Breast Cancer. NICE clinical guideline 164, 2017. Acessado em 15/01/2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>

Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu R, Pappas M, Daeges M, Griffin J. Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016a. Report No.: 14-05201-EF-1.

Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2016b;164(4):244-55. doi: 10.7326/M15-0969.

Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, Philadelphia, v. 151, n. 10, p. 727-737, nov. 2009a.

Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the US Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2009b.

Nelson HD, Fu R, Goddard K, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Pappas M, Zakher B. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 101. AHRQ Publication No. 12-05164-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013.

Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2016c;164(4):256-67. doi: 10.7326/M15-0970.

Newman LA, Griffith KA, Jatoi I, Simon MS, Crowe JP, Colditz GA. Meta-analysis of survival in African American and white American patients with breast cancer: ethnicity compared with socioeconomic status. *J Clin Oncol* 2006; 24:1342-9.

Niëns LM, Zelle SG, Gutiérrez-Delgado C, et al. Cost-Effectiveness of Breast Cancer Control Strategies in Central America: The Cases of Costa Rica and Mexico. Khamseh ME, ed. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e95836. doi:10.1371/journal.pone.0095836.

O'Mahony M, Comber H, Fitzgerald T, Corrigan MA, Fitzgerald E, Grunfeld EA, Flynn MG, Hegarty J. Interventions for raising breast cancer awareness in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD011396. DOI: 10.1002/14651858.CD011396.pub2.

Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shyh Y-C T et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 update from the American Cancer Society. *JAMA.* 2015; 314:1599-614.

Oliveira EXG, Pinheiro RS, Melo ECP, Carvalho MS. Condicionantes socioeconômicos e geográficos do acesso à mamografia no Brasil, 2003-2008. *Cienc Saude Colet.* 2011;16(9):3649-3664.

Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet.* Oct. 2001;358(9290):1340-2.

Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risk to guide breast cancer screening decisions. *JAMA.* 2014;311(13):1327-35. doi: 10.1001/jama.2014.1398.

Pagano M, Gauvreau K. *Princípios de Bioestatística.* Segunda edição, 2004. Thomson.

Pandve HT. Quaternary prevention: need of the hour. *J Family Med Prim Care.* 2014 Oct-Dec; 3(4): 309–310

Passman LJ, Farias AM, Tomazelli JG, de Abreu DM, Dias MB, de Assis M, de Almeida PF, da Silva RC, Santini LA. SISMAMA-implementation of an information system for breast cancer early detection programs in Brazil. *Breast.* 2011;20 Suppl 2:S35-9. doi: 10.1016/j.breast.2011.02.001.

Pilewskie M, Olcese C, Patil S, Zee KJV. Women With Low-Risk DCIS Eligible for the LORIS Trial After Complete Surgical Excision: How Low Is Their Risk After Standard Therapy? *Ann Surg Oncol.* 2016 Dec; 23(13): 4253–4261. doi: 10.1245/s10434-016-5595-3

Porter P. “Westernizing” Women's Risks? Breast Cancer in Lower-Income Countries. *N Engl J Med* 2008; 358:213-216

- Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015 Nov;24 Suppl 2:S26-35. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.008.
- Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore RE, Hildreth N, Boice Jr JD. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002; 158: 220– 235.
- Price P, Sikora K [editores]. *Treatment of Cancer*. Sexta edição, 2015. Taylor & Francis Group.
- Ribeiro RA, Caleffi M, Polanczyk CA. Custo-efetividade de um programa de rastreamento organizado de câncer de mama no Sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2013, vol.29, suppl.1, pp.s131-s145. ISSN 1678-4464. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00005213>.
- Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet*. 1999;353(9159):1119-26.
- Rocheffort H. Endocrine disruptors (EDs) and hormone-dependent cancers: Correlation or causal relationship? *C R Biol*. 2017 Sep-Oct;340(9-10):439-445. doi: 10.1016/j.crv.2017.07.007.).
- Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ Res*. 2018 Jan;160:152-182. doi: 10.1016/j.envres.2017.08.045.
- Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Dec;59(4):651-672.
- Romeiro Lopes TC, Franca Gravena AA, Demitto Mde O, Brischiliari SC, Borghesan DH, Dell Agnolo CM, Carvalho MD, Pelloso SM. Mammographic Screening of Women Attending a Reference Service Center in Southern Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3):1385-91
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):953-62.
- Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation*. 1999;99(16):2192-217.
- Sarkeala T, Luostarinen T, Dyba T, Anttila A. Breast carcinoma detection modes and death in a female population in relation to population-based mammography screening. *Springerplus*. 2014 Jul 8;3:348. doi: 10.1186/2193-1801-3-348. eCollection 2014.
- Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairooz R, Bangalore S, Mukherjee D, Aronow WS, Lavie CJ. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017;40(2):73-81. doi: 10.1002/clc.22631.

Sawaya GF, Guirguis-Blake J, LeFevre M, Harris R, Petitti D; U.S. Preventive Services Task Force. Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force: estimating certainty and magnitude of net benefit. *Ann Intern Med.* 2007 Dec 18;147(12):871-5.

Séradour B, Heid P, Estève J. Comparison of direct digital mammography, computed radiography, and film-screen in the French national breast cancer screening program. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Jan;202(1):229-36. doi: 10.2214/AJR.12.10419.

Schairer C, Brown LM, Chen BE, Howard R, Lynch CF, Hall P, Storm H, Pukkala E, Anderson A, Kaijser M, Andersson M, Joensuu H, Fosså SD, Ganz PA, Travis LB. Suicide after breast cancer: an international population-based study of 723,810 women. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Oct 4;98(19):1416-9.

Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD, Grasso-Lebeau L, Lang JE. Radiation-Induced Sarcoma of the Breast: A Systematic Review. *Oncologist.* 2012;17(3):405-18. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0282.

Silva GAE, Souza-Júnior PRB, Damacena GN, Szwarcwald CL. Early detection of breast cancer in Brazil: data from the National Health Survey, 2013. *Rev Saude Publica.* 2017 Jun 1;51(supl 1):14s. doi: 10.1590/S1518-8787.2017051000191.

Silva SD. Estabelecimento de requisitos de desempenho em dosimetria e proteção radiológica nos serviços de mamografia digital de Minas Gerais [dissertação de mestrado]. [Belo Horizonte]: Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear; 2014. 117p.

Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016. doi: 10.7326/M15-2886.

Ślusarczyk-Kacprzyk W, Skrzyński W, Fabiszewska E. Evaluation of Doses and Image Quality in Mammography with Screen-Film, CR, and DR Detectors - Application of the ACR Phantom. *Pol J Radiol.* 2016 Aug 18;81:386-91. doi: 10.12659/PJR.897304.

Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2012: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(2):129-42.

Smith-Bindman R, Chu PW, Miglioretti DL, Sickles EA, Blanks R, Ballard-Barbash R, Bobo JK, Lee NC, Wallis MG, Patnick J, Kerlikowske K. Comparison of screening mammography in the United States and the United Kingdom. *JAMA.* 2003 Oct 22;290(16):2129-37.

Soares LR, Gonzaga CM, Branquinho LW, Sousa AL, Souza MR, Freitas-Junior R. Mortalidade por câncer de mama feminino no Brasil de acordo com a cor. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015 Aug;37(8):388-92. doi: 10.1590/SO100-720320150005319.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2005-14. doi: 10.1056/NEJMoa1510764.

Stacey D, Légaré F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD001431. DOI: 10.1002/14651858.CD001431.pub4

Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 1;30(22):2745-52. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8835.

Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, Dodwell D, Ewertz M, Gray R, Jagsi R, Pierce L, Pritchard KI, Swain S, Wang Z, Wang Y, Whelan T, Peto R, McGale P; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1641-1649. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0722.

Tomazelli JG, Migowski A, Ribeiro CM, Assis M, Abreu DMF. Avaliação das ações de detecção precoce do câncer de mama no Brasil por meio de indicadores de processo: estudo descritivo com dados do Sismama, 2010-2011. *Epidemiol Serv Saude*. 2017;26(1):61-70. doi: 10.5123/S1679-49742017000100007.

Torres KE, Ravi V, Kin K, Yi M, Guadagnolo BA, May CD, Arun BK, Hunt KK, Lam R, Lahat G, Hoffman A, Cormier JN, Feig BW, Lazar AJ, Lev D, Pollock RE. Long-term outcomes in patients with radiation-associated angiosarcomas of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Apr;20(4):1267-74. doi: 10.1245/s10434-012-2755-y.

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Evidence Summary: Breast Cancer: Medications for Risk Reduction. USPSTF, 2016a. Disponível em: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/evidence-summary27/breast-cancer-medications-for-risk-reduction>. Acessado em: 18/01/2018

Urban LABD, Chala LF, Bauab SDP, Schaefer MB, Santos RPD, Maranhão NMA et al. Breast Cancer Screening: Updated Recommendations of the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian Breast Disease Society, and Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017 Oct;39(10):569-575. doi: 10.1055/s-0037-1606348

Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. *Radiol Bras*. 2012 ;45(6):334-339. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842012000600009>.

- Van den Ende C, Oordt-Speets AM, Vrooling H, van Agt HME. Benefits and harms of breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years: A systematic review. *Int J Cancer*. 2017 Oct 1;141(7):1295-1306. doi: 10.1002/ijc.30794.
- Viacava F, Bellido JG. Condições de saúde, acesso a serviços e fontes de pagamento, segundo inquéritos domiciliares. *Cien Saude Colet*. 2016;21(2):351-370
- Victoria CG, Barreto ML, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Schmidt MI, Paim J, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *Lancet* 2011; 377:2042-53.
- Vujcic I, Vlajinac H, Dubljanin E, et al. Psychosocial Stress and Risk of Myocardial Infarction: A Case-Control Study in Belgrade (Serbia). *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(3):281-289. doi:10.6515/ACS20150424K.
- Wapnir IL, Dignan JJ, Fihser B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:478-88.
- Welch HG, Frankel BA. Likelihood that a woman with screen-detected breast cancer has had her “life saved” by that screening. *Arch Intern Med*. 2011 Dec; 171(22):2043-6
- Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer--Lessons in Cancer Dynamics. *N Engl J Med*. 2015 Oct 29;373(18):1685-7. doi: 10.1056/NEJMp1510443.
- Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1438-1447
- Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Ramifications of screening for breast cancer: 1 in 4 cancers detected by mammography are pseudocancers. *BMJ*. 2006;332(7543):727.
- Whiting PF, Davenport C, Jameson C, Burke M, Sterne JA, Hyde C, Ben-Shlomo Y. How well do health professionals interpret diagnostic information? A systematic review. *BMJ Open*. 2015 Jul 28;5(7):e008155. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008155
- Wierzbicka-Hainaut E, Guillet G. Syndrome de Stewart-Treves (angiosarcome sur lymphoedème): complication rare du lymphoedème. *La Presse Médicale*, Paris, v. 39, n. 12, p. 1305-1308, dec. 2010.
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>
- World Health Organization (WHO). Bulletin of the World Health Organization, Volume 86, Number 4, April 2008, 241-320
- World Health Organization (WHO). Guide to cancer early diagnosis. Geneva: WHO; 2017.

World Health Organization. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes: module 3: early detection. Geneva, 2007.

World Health Organization. WHO position paper on mammography screening. Geneva, 2014.

Yaffe MJ.; Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology*. 2011;258(1):98-105. doi: 10.1148/radiol.10100655.

Yousaf U, Christensen ML, Engholm G, Storm HH. Suicides among Danish cancer patients 1971–1999. *Br J Cancer* 2005;92(6):995–1000.

Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*. 2006;332(7543):689-92

Zahl PH, Andersen JM, Maehlen J. Spontaneous regression of cancerous tumors detected by mammography screening. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2579-80. doi:10.1001/jama.292.21.2579

Zahl PH, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Lead-time models should not be used to estimate overdiagnosis in cancer screening. *J Gen Intern Med*. 2014 Sep;29(9):1283-6. doi: 10.1007/s11606-014-2812-2.

Zahl PH, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overestimated lead times in cancer screening has led to substantial underestimation of overdiagnosis. *Br J Cancer*. 2013 Oct 1;109(7):2014-9. doi: 10.1038/bjc.2013.427.

Zahl PH, Maehlen J. Ramifications of screening for breast cancer: definition of overdiagnosis is confusing in follow-up of Malmö trial. *BMJ*. 2006 Mar 25;332(7543):727-8.

Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P, Bonadonna G, Gianni L. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):37-43.

Zelle SG, Nyarko KM, Bosu WK, Aikins M, Niëns LM, Lauer JA, Sepulveda CR, Hontelez JA, Baltussen R. Costs, effects and cost-effectiveness of breast cancer control in Ghana. *Trop Med Int Health*. 2012 Aug;17(8):1031-43. doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03021.x.

Zelle SG, Vidaurre T, Abugattas JE, Manrique JE, Sarria G, Jeronimo J, Seinfeld JN, Lauer JA, Sepulveda CR, Venegas D, Baltussen R. Cost-effectiveness analysis of breast cancer control interventions in Peru. *PLoS One*. 2013 Dec 10;8(12):e82575. doi: 10.1371/journal.pone.0082575. ECollection 2013.

## APÊNDICE A - APRESENTAÇÃO

Há cerca de 13 anos, em meu primeiro trabalho com rastreamento do câncer de mama no Instituto Nacional de Câncer, elaborei uma proposta inicial de indicadores para o rastreamento deste câncer no Brasil. Na época, o rastreamento mamográfico no país era incipiente e acabava de ser recomendado oficialmente pela primeira vez pelo INCA como estratégia de rastreamento de câncer no país um ano antes, no consenso de 2004.

Mais tarde, em 2011, iniciei um processo de divulgação dos riscos e benefícios do rastreamento mamográfico, para profissionais de saúde, tomadores de decisão e população em geral, aprofundando questões pouco conhecidas no país, em especial o sobrediagnóstico e o sobretratamento. Esse movimento também estava ocorrendo quase simultaneamente em outros programas governamentais de rastreamento de câncer, como no Reino Unido, cujo coordenador estava sendo questionado à época sobre o desbalanço das informações fornecidas à população sobre riscos e benefícios do rastreamento mamográfico pelo *National Health Service*. Essas críticas culminaram na criação de um painel independente para tentar determinar os riscos e benefícios do rastreamento mamográfico naquele país. Embora essa tenha sido considerada por muitos a mais completa avaliação já feita, seu modelo além de não ser aplicado à realidade brasileira ainda era relativamente limitado quanto aos danos do rastreamento.

Em 2013, em uma reunião com pesquisadores da Organização Mundial de Saúde e da Universidade *Erasmus Rotterdam*, identifiquei diversos vieses no modelo de custo-efetividade do rastreamento do câncer de mama - denominado WHO-CHOICE - que estavam propondo para o Brasil e para diversos outros países em desenvolvimento. Vendo as limitações desses trabalhos e de outros modelos, diretrizes e revisões sistemáticas existentes, surgiu a ideia de realizar um estudo de modelagem sobre riscos e benefícios do rastreamento mamográfico no Brasil.

Simultaneamente, surgia a demanda para elaboração das novas diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Coordenando essas diretrizes pude esgotar todas as possibilidades de se conseguir a informação sobre o balanço entre riscos e benefícios do rastreamento com as melhores evidências disponíveis na literatura mundial. Esse aprofundamento, ocorrido de forma concomitante ao desenvolvimento da tese, resultou em um livro e oito artigos aprovados sobre o tema durante o doutorado. Contudo, não só não era

possível estimar a efetividade no Brasil, como também não havia nada na literatura com a amplitude desejada por mim sobre os danos do rastreamento.

Dessa forma, com a tese foi então necessário criar uma abordagem metodológica para o problema, tentando evitar assunções não comprovadas pelas melhores evidências disponíveis, evitando erros dos modelos existentes e procurando utilizar dados nacionais sempre que possível. Embora seja um dos temas mais estudados na literatura médica e de saúde pública nos últimos cinquenta anos, muitos dos prováveis danos do rastreamento mamográfico ainda não foram sequer relacionados na literatura ao rastreamento. O principal exemplo é o aumento da mortalidade cardiovascular, tema cujo estudo foi potencializado pela minha experiência como pesquisador no Instituto Nacional de Cardiologia.

Espero, com a tese, fornecer resultados que possam subsidiar gestores, profissionais de saúde e mulheres sobre a decisão de realizar o rastreamento do câncer de mama e de como fazê-lo para reduzir os inevitáveis riscos e maximizar a possibilidade de benefícios.

*Arn Migowski Rocha dos Santos*

## APÊNDICE B – Estratégia de busca inicial

((systematic review[ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR drug class reviews[ti]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice\*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR (systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri\*[tw]) OR exclusion criteri\*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview\*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search\*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[tiab] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication[tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy\*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) AND ((clinical[tiab] AND trial[tiab]) OR clinical trial\*[mh] OR clinical trial[pt] OR random\*[tiab] OR random\*[tw] OR random allocation[mh] OR "randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt]) AND (Mammography[mh] OR Mammograph\*[tiab]) AND (Mass Screening[mh] OR screening[tiab] OR "Opportunistic screening"[tiab] OR "organized screening"[tiab] OR Early Detection of Cancer[mh] OR detection[tiab]) AND (((breast[tiab] OR mamar\*[tiab]) AND (tumour\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR cancer\*[tiab] OR neoplasm\*[tiab])) OR ("Breast Neoplasms"[Majr]) OR ("Breast Neoplasms"[Mh])))

Última data de atualização da busca: 30/11/2017

**APÊNDICE C** – códigos da classificação internacional de doenças (CID 10) utilizados para óbitos cardiovasculares em até 4 semanas após o sobrediagnóstico de câncer de mama.

CID10 4C Cap 09: I10 Hipertensão essencial; I11.0 Doença cardíaca hipertensiva c/insuf cardíaca; I11.9 Doença cardíaca hipertensiva s/insuf cardíaca; I12.0 Doença renal hipertensiva c/insuf renal; I12.9 Doença renal hipertensiva s/insuf renal; I13.0 Doença cardíaca e renal hipert c/insufic card; I13.1 Doença cardíaca e renal hipert c/insuf renal; I13.2 Doença card renal hipert c/insuf card e renal; I13.9 Doença cardíaca e renal hipertensiva NE; I15.0 Hipertensão renovascular; I15.1 Hipertensão secund a outr afecções renais; I15.2 Hipertensão secund a afecções endócrinas; I15.8 Outra forma de hipertensão secund|I15.9 Hipertensão secund NE; I20.0 Angina instável|I20.1 Angina pectoris c/espasmo documentado; I20.8 Outra forma de angina pectoris; I20.9 Angina pectoris NE; I21.0 Infarto agudo transmural parede anterior miocárdio; I21.1 Infarto agudo transmural parede inferior miocárdio; I21.2 Infarto agudo transmural miocárdio outra localização; I21.3 Infarto agudo transmural miocárdio localização NE; I21.4 Infarto agudo subendocárdico do miocárdio; I21.9 Infarto agudo do miocárdio NE; I22.0 Infarto do miocárdio recorrente parede anterior; I22.1 Infarto do miocárdio recorrente parede inferior; I22.8 Infarto do miocárdio recorrente outra localização; I22.9 Infarto do miocárdio recorrente localização NE; I23.0 Hemoperic c/compl subs infart agud miocard; I23.1 Com interatr c/comp atual subs inf agud mioc; I23.2 Com interven c/comp atual subs inf agud mioc; I23.3 Rupt par cor s/hemop c/comp subs inf ag mioc; I23.4 Rupt cord tend c/comp atual subs inf ag mioc; I23.5 Rupt musc pap c/comp atual subs inf ag mioc; I23.6 Tromb atr aur/vent c/comp at sub inf ag mioc; I23.8 Outra complic atuais subs infart agud miocard; I24.0 Tromb coronaria q n result infarto miocardio|I24.1 Síndr de Dressler; I24.8 Outra forma de doença isquêmica aguda do coração; I24.9 Doença isquêmica aguda do coração NE; I25.0 Doença cardiovasc ateroscler descr deste modo; I25.1 Doença aterosclerótica do coração; I25.2 Infarto antigo do miocárdio; I25.3 Aneurisma cardíaco; I25.4 Aneurisma de artéria coronária; I25.5 Miocardiopatia isquêmica|I25.6 Isquemia miocárdica silenciosa; I42.8 Outras cardiomiopatias; I42.9 Cardiomiopatia NE; I44.0 Bloqueio atrioventricular de 1.º grau; I44.1 Bloqueio atrioventricular de 2.º grau; I44.2 Bloqueio atrioventricular total; I44.3 Outra forma de bloqueio atrioventricular e NE; I44.4 Bloqueio do fascículo anterior esquerdo; I44.5 Bloqueio do fascículo posterior esquerdo; I44.6 Outra forma de bloqueio fascicular e as NE; I44.7 Bloqueio de ramo esquerdo NE; I45.0 Bloqueio fascicular direito; I45.1 Outra forma de bloqueio de ramo direito e NE; I45.2 Bloqueio bifascicular; I45.3 Bloqueio trifascicular; I45.4 Bloqueio intraventricular não específico; I45.5

Outr form espec de bloqueio cardíaco; I45.6 Sindr de pre-excitacao; I45.8 Outr transt espec da condução; I45.9 Transt de conducao NE; I46.0 Parada cardiaca c/ressuscitacao bem sucedida; I46.1 Morte subita cardiaca descrita desta form; I46.9 Parada cardiaca NE; I47.0 Arritmia ventricular p/reentrada; I47.1 Taquicardia supraventricular; I47.2 Taquicardia ventricular; I47.9 Taquicardia paroxistica NE; I48 Flutter e fibrilacao atrial; I49.0 Flutter e fibrilacao ventricular; I49.1 Despolarizacao atrial prematura; I49.2 Despolarizacao juncional prematura; I49.3 Despolarizacao ventricular prematura; I49.4 Outr form de despolarizacao prematura e NE; I49.5 Sindr do no sinusal; I49.8 Outr arritmias cardiacas espec; I49.9 Arritmia cardiaca NE; I50.0 Insuf cardiaca congestiva; I50.1 Insuf ventricular esquerda; I50.9 Insuf cardiaca NE; I51.0 Defeito adquir de septo cardíaco; I51.1 Ruptura de cordoalha tendinea NCOP; I51.2 Ruptura de musculo papilar NCOP; I51.3 Trombose intracardiaca NCOP; I51.4 Miocardite NE; I51.5 Degeneracao miocárdica; I51.6 Doenc cardiovascular NE; I51.7 Cardiomegalia; I51.8 Outr doenc mal definidas do coração; I51.9 Doenc NE do coração; I60.0 Hemorragia subarac prov sifao bifurc carotid; I60.1 Hemorragia subarac prov arteria cerebr media; I60.2 Hemorragia subarac prov arteria comunic ant; I60.3 Hemorragia subarac prov arteria comunic post; I60.4 Hemorragia subarac prov arteria basilar; I60.5 Hemorragia subarac prov arteria vertebral; I60.6 Hemorragia subarac prov outr arter intracran; I60.7 Hemorragia subarac prov arteria intracran NE; I60.8 Outr hemorragias subaracnoides|I60.9 Hemorragia subaracnoide NE; I61.0 Hemorragia intracerebr hemisf subcortical; I61.1 Hemorragia intracerebr hemisferica cortical; I61.2 Hemorragia intracerebral hemisferica NE; I61.3 Hemorragia intracerebral do tronco cerebral; I61.4 Hemorragia intracerebral cerebelar; I61.5 Hemorragia intracerebral intraventricular; I61.6 Hemorragia intracerebral de mult localiz; I61.8 Outr hemorragias intracerebrais; I61.9 Hemorragia intracerebral NE; I62.0 Hemorragia subdural; I62.1 Hemorragia extradural nao-traum; I62.9 Hemorragia intracraniana NE; I63.0 Infarto cerebr dev tromb arterias pre-cerebr; I63.1 Infarto cerebr dev embol arterias pre-cerebr; I63.2 Inf cer dev oclusao esten NE art pre-cerebr; I63.3 Infarto cerebr dev trombose arterias cerebr; I63.4 Infarto cerebral dev embolia arterias cerebr; I63.5 Inf cer dev oclusao estenose NE art cerebr; I63.6 Inf cerebr dev tromb ven cerebr nao-piogenic; I63.8 Outr infartos cerebrais; I63.9 Infarto cerebral NE; I64 Acid vasc cerebr NE como hemorrag isquêmico; I67.4 Encefalopatia hipertensiva; I71.0 Aneurisma dissecante da aorta; I71.1 Aneurisma da aorta toracica roto; I71.2 Aneurisma da aorta toracica s/mencao ruptura; I71.3 Aneurisma da aorta abdominal roto; I71.4 Aneurisma aorta abdominal

s/mencao ruptura; I71.5 Aneurisma da aorta toraco-abdominal roto; I71.6 Aneurisma aorta toraco-abdom s/menc ruptura; I71.8 Aneurisma da aorta de localiz NE roto; I71.9 Aneurisma aortico local NE s/mencao ruptura.

**APÊNDICE D** – códigos da classificação internacional de doenças (CID 10) utilizados para óbitos cardiovasculares após sobretratamento com radioterapia adjuvante no melhor cenário.

I20.1 Angina pectoris c/espasmo documentado; I20.8 Outr form de angina pectoris|I20.9 Angina pectoris NE; I21.0 Infarto agudo transmural parede ant miocard; I21.1 Infarto agudo transmural parede inf miocard; I21.2 Infarto agudo transmural miocardio outr loc; I21.3 Infarto agudo transmural miocardio loc NE; I21.4 Infarto agudo subendocardico do miocárdio; I21.9 Infarto agudo do miocardio NE; I22.0 Infarto do miocardio recorrente parede ant; I22.1 Infarto do miocardio recorrente parede infer; I22.8 Infarto do miocardio recorrente outr localiz; I22.9 Infarto do miocardio recorrente localiz NE; I23.0 Hemoperic c/compl subs infart agud miocard; I23.1 Com interatr c/comp atual subs inf agud mioc; I23.2 Com interven c/comp atual subs inf agud mioc; I23.3 Rupt par cor s/hemop c/comp subs inf ag mioc; I23.4 Rupt cord tend c/comp atual subs inf ag mioc; I23.5 Rupt musc pap c/comp atual subs inf ag mioc; I23.6 Tromb atr aur/vent c/comp at sub inf ag mioc; I23.8 Outr complic atuais subs infart agud miocard; I24.0 Tromb coronaria q n result infarto miocárdio; I24.1 Sindr de Dressler; I24.8 Outr form doenc isquemica aguda do coração; I24.9 Doenc isquemica aguda do coracao NE; I25.0 Doenc cardiovasc ateroscler descr deste modo; I25.1 Doenc aterosclerotica do coração; I25.2 Infarto antigo do miocárdio; I25.3 Aneurisma cardíaco; I25.4 Aneurisma de arteria coronária; I25.5 Miocardiopatia isquêmica; I25.6 Isquemia miocardica silenciosa; I25.8 Outr form de doenc isquemica cronica coração; I25.9 Doenc isquemica cronica do coracao NE; I30.0 Pericardite aguda idiopatica nao especifica; I30.8 Outr form de pericardite aguda|I30.9 Pericardite aguda NE; I31.0 Pericardite adesiva crônica; I31.1 Pericardite constritiva crônica; I31.3 Derrame pericárdico; I31.8 Outr doenc espec do pericárdio; I31.9 Doenc NE do pericárdio; I34.0 Insuf mitral; I34.1 Prolapso mitral; I34.2 Estenose mitral nao-reumatica; I34.8 Outr transt nao-reumaticos da valva mitral; I34.9 Transt nao-reumaticos da valva mitral NE; I35.0 Estenose aórtica; I35.1 Insuf aórtica; I35.2 Estenose aortica c/insuf; I35.8 Outr transt da valva aórtica; I35.9 Transt NE da valva aórtica; I36.0 Estenose tricuspide nao-reumatica; I36.1 Insuf tricuspide nao-reumatica; I36.2 Estenose tricuspide c/insuf nao-reumatica; I36.8 Outr transt nao-reumaticos valva tricúspide; I36.9 Transt nao-reumaticos da valva tricuspide NE; I37.0 Estenose da valva pulmonar|I37.1 Insuf da valva pulmonar; I37.2 Estenose da valva pulmonar c/insuf; I37.8 Outr transt da valva pulmonar; I37.9 Transt NE da valva pulmonar; I38 Endocardite de valva NE; I39.0 Transt da valva mitral em doenc COP; I39.1 Transt da valva aortica em doenc COP; I39.2 Transt da

valva tricuspide em doenc COP; I39.3 Transt da valva pulmonar em doenc COP; I39.4 Transt de mult valvas em doenc COP; I39.8 Endocardite de valva NE em doenc COP|I40.8 Outr miocardites agudas; I40.9 Miocardite aguda NE; I41.8 Miocardite em outr doenc COP; I42.0 Cardiomiopatia dilatada; I42.1 Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica; I42.2 Outr cardiomiopatias hipertróficas; I42.5 Outr cardiomiopatias restritivas; I42.7 Cardiomiopatia dev drogas e outr agentes ext; I42.8 Outr cardiomiopatias; I42.9 Cardiomiopatia NE; I43.8 Cardiomiopatia em outr doenc COP; I44.0 Bloqueio atrioventricular de 1.grau; I44.1 Bloqueio atrioventricular de 2.grau; I44.2 Bloqueio atrioventricular total; I44.3 Outr form de bloqueio atrioventricular e NE; I44.4 Bloqueio do fasciculo anterior esquerdo; I44.5 Bloqueio do fasciculo posterior esquerdo; I44.6 Outr form de bloqueio fascicular e as NE; I44.7 Bloqueio de ramo esquerdo NE; I45.0 Bloqueio fascicular direito; I45.1 Outr form de bloqueio de ramo direito NE|I45.2 Bloqueio bifascicular; I45.3 Bloqueio trifascicular; I45.4 Bloqueio intraventricular nao especifico; I45.5 Outr form espec de bloqueio cardíaco; I45.8 Outr transt espec da condução; I45.9 Transt de conducao NE; I46.0 Parada cardiaca c/ressuscitacao bem sucedida; I46.1 Morte subita cardiaca descrita desta form; I46.9 Parada cardiaca NE; I49.8 Outr arritmias cardiacas espec; I49.9 Arritmia cardiaca NE; I50.0 Insuf cardiaca congestiva; I50.1 Insuf ventricular esquerda; I50.9 Insuf cardiaca NE|I51.0 Defeito adquir de septo cardíaco; I51.1 Ruptura de cordoalha tendinea NCOP; I51.2 Ruptura de musculo papilar NCOP; I51.3 Trombose intracardiaca NCOP; I51.4 Miocardite NE; I51.5 Degeneracao miocárdica; I51.6 Doenc cardiovascular NE; I51.7 Cardiomegalia; I51.8 Outr doenc mal definidas do coração; I51.9 Doenc NE do coração; I97.8 Outr transt ap circulat subseq proced NCOP; I97.9 Transt aparelho circulat subseq proced NE; I98.8 Outr transt espec ap circulat doenc COP; I99 Outr transt do aparelho circulatorio e os NE.

**APÊNDICE E** – Exemplo de tábua de vida criada para fins de cálculo da efetividade do rastreamento bienal de 50 a 69 anos, Brasil, 2012

Idade	Número de vivas na coorte hipotética no início de cada ano (A)	Tx. Mortalidade anual ca de mama (B)	Número de mortes por câncer mama na coorte hipotética (AxB)	Taxa anual de morte por todas as causas ( C )	Número de mortes por todas as causas na coorte hipotética (AxC)
50	10000	0,000266541		0,003623788	36,23787823
51	9963,762122	0,000247873		0,003899465	38,8533464
52	9924,908775	0,000301903		0,004339181	43,06597988
53	9881,842795	0,000300691		0,00453812	44,8449905
54	9836,997805	0,00035401		0,005308228	52,2170309
55	9784,780774	0,000319658	3,127781076	0,005447128	53,29894855
56	9731,481826	0,000336487	3,274520447	0,006014323	58,52827469
57	9672,953551	0,000357989	3,462813946	0,006415772	62,0594668
58	9610,894084	0,000380104	3,653140583	0,007058916	67,84249538
59	9543,051589	0,000447571	4,271196091	0,007501812	71,59017909
60	9471,46141	0,00041733	3,952724054	0,008170556	77,3871078
61	9394,074302	0,00038573	3,623576833	0,008883441	83,45170405
62	9310,622598	0,000424757	3,954755513	0,009776226	91,0227543
63	9219,599843	0,000488174	4,500765254	0,010409121	95,96793009
64	9123,631913	0,0004559	4,159463605	0,01162243	106,0387758
65	9017,593138	0,000431065	3,887167654	0,012510496	112,8145646
66	8904,778573	0,000455058	4,052189839	0,013668844	121,7180331
67	8783,06054	0,00052416	4,603726785	0,015131232	132,8985241
68	8650,162016	0,000546824	4,730113904	0,016939818	146,5321714
69	8503,629844	0,000473018	4,022372113	0,018107471	153,9792272
70	8349,650617	0,0005597	4,673298289	0,019270291	160,9001997
71	8188,750417	0,000557676	4,566668315	0,021395934	175,2059617
72	8013,544456	0,000572425	4,587153101	0,025056822	200,7939538
73	7812,750502	0,000572072	4,469458399	0,026659072	208,280682
74	7604,46982	0,000526783	4,005905142	0,028327754	215,417549
75	7389,052271	0,000555473	4,104415576	0,031504034	232,7849504
76	7156,26732	0,000718453	5,141438603	0,037221369	266,3660692
77	6889,901251	0,000706445	4,867338452	0,03940432	271,4918735
78	6618,409378	0,000614537	4,067257806	0,042366908	280,4015382
79	6338,00784	0,000656989	4,164002147	0,047400982	300,4277978
<b>Total (acumulado 55-79 anos)</b>			<b>103,9232435</b>		

Fonte: Elaboração própria

**APÊNDICE F** – Estimativas sobre danos do sobretratamento com mastectomia por 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento mamográfico no período de 10 anos, Brasil 2012.

Tipo de danos associados ao sobretratamento com cirurgia	Protocolo de rastreamento		
	40-49 anos, anual	50-59 anos, bienal	60-69 anos, bienal
Número de casos sobretratados inicialmente com mastectomia	19,48210482	11,05716748	16,56233675
Número de casos com cirurgia conservadora que reoperam com mastectomia	4,0558856	2,30193846	3,448033144
Número de óbitos nos casos com reconstrução (considerando 70% das mastectomizadas)	0,054372758	0,030859535	0,046223954
Número de óbitos nos casos sem reconstrução	0,016947353	0,009618556	0,014407466
Número total de óbitos cirúrgicos	0,071320111	0,040478091	0,060631421
Número de óbitos por síndrome de Stewart-Treves (pior cenário apenas)	0,016476593	0,009351374	0,014007259

Fonte: Elaboração própria

**APÊNDICE G – Óbitos causados e evitados pelo rastreamento mamográfico por UF, 2012 a 2015.**

Tabela – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 40 a 49 anos, estimativas para o Rio de Janeiro, 2012-2015

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico anual de 40 a 49 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	4,544318425	0	0
NNS (para evitar um óbito por câncer de mama)	2201	NA	NA
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,5440	0,8416	0,9257600000
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,071320111	0,087796704
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,097824616	0,263104527	0,438507545
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,1189363	0,1189363	0,214484457
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,026343043
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,018546629
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,031941995
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0,000110229	0,000881832	0,002167836
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,000738316	0,002953262	0,002953262
<b>Total de óbitos provocados pelo rastreamento</b>	<b>0,76160946</b>	<b>1,298796031</b>	<b>1,748501472</b>
<b>Malefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos causados)</b>	<b>-3,782708965</b>	<b>1,298796031</b>	<b>1,748501472</b>

\* Número de óbitos causados menos número de óbitos evitados pelo rastreamento

Legendas: NNS = Número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar; NA = não se aplica

Fonte: Elaboração própria

Tabela – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 50 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico, estimativas para o Rio de Janeiro, 2012-2015.

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico bienal de 50 a 69 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	52,4281765	37,207093	16,912315
NNS (para evitar uma morte por câncer de mama)	191	269	591
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,1200	0,1856	0,2041600000
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,10754815	0,132394258
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,630989498	1,771409248	2,952348747
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,370010591	0,370010591	0,666845244
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,092375585
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,113812766
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,048167375
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0,000158165	0,001265319	0,003110577
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,004970067	0,019880266	0,019880266
Total de óbitos provocados pelo rastreamento	1,126128321	2,455713575	4,233094818
Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)	51,30204817	34,75137942	12,67922018
Razão de vidas salvas para cada vida perdida	46,55612999	15,15123481	3,995260141

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento

Legendas: NNS = número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar

Fonte: Elaboração própria

Tabela – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos, seguido pelo rastreamento bianual de 50 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico, estimativas para o Rio de Janeiro, 2012-2015.

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico anual de 40 a 49 anos, seguido de rastreamento bianual de 50 a 69 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	57,00919679	37,11664281	16,87120128
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,6640	1,0272	1,1299200000
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,178868261	0,220190962
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,718394333	2,005865493	3,19070263
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,478886553	0,478886553	0,863209846
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,116404802
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,130557131
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,08010937
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0,000257999	0,002063991	0,005073978
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,004144247	0,016576989	0,016576989
<b>Total de óbitos provocados pelo rastreamento</b>	<b>1,865683132</b>	<b>3,709461288</b>	<b>5,752745709</b>
<b>Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)</b>	<b>55,14351365</b>	<b>33,40718152</b>	<b>11,11845557</b>
<b>Razão de vidas salvas para cada vida perdida</b>	<b>30,55674128</b>	<b>10,00593885</b>	<b>2,932721544</b>

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento

Legendas: NNS = Número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar

Fonte: Elaboração própria

Tabela – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento bienal de 50 a 59 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 50 a 59 anos, estimativas para o Rio de Janeiro, 2012-2015

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico bienal de 50 a 59 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	27,21949332	11,90852833	2,551827498
NNS (para evitar uma morte por câncer de mama)	367	840	3919
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,0831	0,1285	0,1413415385
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,041138578	0,05064254
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,1248372	0,343043648	0,571739413
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,108753683	0,108753683	0,195999461
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,022847684
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,01962552
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,018424653
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	6,41908E-05	0,000513527	0,00126242
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,000999654	0,003998618	0,003998618
Total de óbitos provocados pelo rastreamento	0,317731651	0,625940361	1,025881846
Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)	26,90176167	11,28258797	1,525945653
Razão de vidas salvas para cada vida perdida	85,66818326	19,02502072	2,48744776

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento

Legendas: NNS = Número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar

Fonte: Elaboração própria

Tabela – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento bienal de 60 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 60 a 69 anos, estimativas para o Rio de Janeiro, 2012-2015

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico bienal de 60 a 69 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	53,61164144	38,46052538	19,81299792
NNS (para evitar uma morte por câncer de mama)	187	260	505
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,0369	0,0571	0,0628184615
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,066409573	0,081751718
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,921501921	2,37498481	3,958308017
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,261926188	0,261926188	0,472051982
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,069658477
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,094372373
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,029742722
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0,000157432	0,001259455	0,003096161
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,006627375	0,026509499	0,026509499
Total de óbitos provocados pelo rastreamento	1,227135993	2,788197218	4,798309411
Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)	52,38450545	35,67232817	15,01468851
Razão de vidas salvas para cada vida perdida	43,68842716	13,79404769	4,129162217

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento

Legendas: NNS = Número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar

Fonte: Elaboração própria

Tabela – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 40 a 49 anos, estimativas para o Amapá, 2012-2015

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico anual de 40 a 49 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	3,205007432	0	0
NNS (para evitar um óbito por câncer de mama)	3120	NA	NA
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,5440	0,8416	0,9257600000
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,071320111	0,087796704
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,032942245	0,123734468	0,206224114
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,03881143	0,03881143	0,070384595
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,000964433
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,011396613
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,031941995
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0,000115411	0,000923286	0,002269746
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,000443194	0,001772774	0,001772774
Total de óbitos provocados pelo rastreamento	0,616312279	1,07816207	1,338510975
Malefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos causados)	-2,588695154	1,07816207	1,338510975

\* Número de óbitos causados menos número de óbitos evitados pelo rastreamento

Legendas: NNS = Número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar; NA = não se aplica

Fonte: Elaboração própria

Tabela – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 50 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico, estimativas para o Amapá, 2012-2015.

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico bienal de 50 a 69 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	15,62708886	11,09019209	5,040996405
NNS (para evitar uma morte por câncer de mama)	640	902	1984
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,1200	0,1856	0,2041600000
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,101250786	0,124642057
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,361859687	0,858221626	1,430369376
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,143764199	0,143764199	0,259096562
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,022825023
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,056952744
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,045346987
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0	0	0
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,003384199	0,013536795	0,013536795
Total de óbitos provocados pelo rastreamento	0,629008084	1,302373406	2,156929545
Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)	14,99808077	9,787818685	2,88406686
Razão de vidas salvas para cada vida perdida	24,84401909	8,51537051	2,33711686

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento

Legendas: NNS = número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar

Fonte: Elaboração própria

Tabela – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos, seguido pelo rastreamento bienal de 50 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico, estimativas para o Amapá, 2012-2015.

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico anual de 40 a 49 anos, seguido de rastreamento bienal de 50 a 69 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	18,49969306	10,84750745	4,930685203
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,6640	1,0272	1,1299200000
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,172570897	0,212438761
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,382689031	0,949339445	1,521037337
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,175971209	0,175971209	0,317704012
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,02328998
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,066334191
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,077288982
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0,000115411	0,000923286	0,002269746
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,0028577	0,011430799	0,011430799
<b>Total de óbitos provocados pelo rastreamento</b>	<b>1,22563335</b>	<b>2,337435637</b>	<b>3,361713807</b>
<b>Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)</b>	<b>17,27405971</b>	<b>8,510071811</b>	<b>1,568971396</b>
<b>Razão de vidas salvas para cada vida perdida</b>	<b>15,09398635</b>	<b>4,640772681</b>	<b>1,466717718</b>

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento

Legendas: NNS = Número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar

Fonte: Elaboração própria

Tabela – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento bienal de 50 a 59 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 50 a 59 anos, estimativas para o Amapá, 2012-2015

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico bienal de 50 a 59 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	10,71813806	4,689185401	1,004825443
NNS (para evitar uma morte por câncer de mama)	933	2133	9952
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,0831	0,1285	0,1413415385
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,040513228	0,049872719
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,079423697	0,192674689	0,321124482
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,05765373	0,05765373	0,103905446
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,013413064
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,006236442
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,018144578
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0	0	0
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,000535422	0,002141686	0,002141686
Total de óbitos provocados pelo rastreamento	0,220689771	0,421475641	0,656179957
Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)	10,49744829	4,26770976	0,348645486
Razão de vidas salvas para cada vida perdida	48,56653754	11,12563799	1,531326023

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento  
 Legendas: NNS = Número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;  
 TEP = Tromboembolismo pulmonar  
 Fonte: Elaboração própria

Tabela – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento bienal de 60 a 69 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 60 a 69 anos, estimativas para o Amapá, 2012-2015

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico bienal de 60 a 69 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	10,75735422	7,717232375	3,975543951
NNS (para evitar uma morte por câncer de mama)	930	1296	2515
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,0369	0,0571	0,0628184615
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,060737558	0,074769338
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,508187752	1,172244835	1,953741391
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,094965639	0,094965639	0,171150195
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,009411959
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,053134229
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,027202409
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	0	0	0
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,004948104	0,019792416	0,019792416
Total de óbitos provocados pelo rastreamento	0,645024572	1,404848141	2,372020399
Benefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos evitados)	10,11232965	6,312384234	1,603523552
Razão de vidas salvas para cada vida perdida	16,67743321	5,493285823	1,67601592

\* Número de óbitos evitados menos número de óbitos causados pelo rastreamento

Legendas: NNS = Número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar

Fonte: Elaboração própria

Tabela – Mortes evitadas e mortes causadas pelo rastreamento anual de 40 a 49 anos em 10 mil mulheres convidadas para o rastreamento, comparado com ausência de rastreamento mamográfico de 40 a 49 anos, estimativas para Maranhão, 2012-2015

Benefícios e danos associados ao rastreamento mamográfico anual de 40 a 49 anos	Número de óbitos causados e evitados pelo rastreamento		
	Melhor Cenário	Caso Base	Pior Cenário
Óbitos por câncer de mama evitados pelo rastreamento	2,084433581	0	0
NNS (para evitar um óbito por câncer de mama)	4797	NA	NA
Óbitos por câncer de mama radioinduzido pelas mamografias	0,5440	0,8416	0,9257600000
Óbitos causados pelo sobretratamento com cirurgia	0	0,071320111	0,087796704
Óbitos por doenças cardiovasculares causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,079205107	0,213529087	0,355881812
Óbitos por câncer de pulmão causados pelo sobretratamento com radioterapia	0,066523746	0,066523746	0,119921728
Óbitos por câncer de esôfago causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,011626757
Óbitos por TEP causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,026665329
Óbitos por sarcoma causados pelo sobretratamento com radioterapia	0	0	0,031941995
Óbitos por suicídio associados ao sobrediagnóstico	9,64282E-05	0,000771425	0,001896421
Óbitos cardiovasculares associados ao sobrediagnóstico	0,000630772	0,00252309	0,00252309
Total de óbitos provocados pelo rastreamento	0,690456053	1,196267459	1,564013834
Malefício líquido do rastreamento* (em número de óbitos causados)	-1,393977528	1,196267459	1,564013834

\* Número de óbitos causados menos número de óbitos evitados pelo rastreamento

Legendas: NNS = Número necessário a convidar para o rastreamento para evitar um óbito;

TEP = Tromboembolismo pulmonar; NA = não se aplica

Fonte: Elaboração própria