

## Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama

Nº 160

Outubro/2015



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria



de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



## APRESENTAÇÃO

As Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama foram elaboradas por um grupo de trabalho coordenado pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e apoiado pela Coordenação-Geral de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde.

O câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma. Desta forma, as diretrizes vêm somar ao conjunto de ações desenvolvidas pelo Ministério da Saúde com a finalidade de ampliar e qualificar a detecção precoce do câncer de mama, objetivando diminuir a mortalidade dessa doença.

As estratégias de detecção precoce de câncer visam ao diagnóstico de casos de câncer em fase inicial de sua história natural, podendo ter como resultado melhor prognóstico e menor morbidade associada ao tratamento. No caso do câncer de mama, a detecção precoce consiste em ações de diagnóstico precoce e rastreamento.

Para isso, foram conduzidas revisões sistemáticas da literatura a fim de responder a perguntas específicas sobre a eficácia e segurança das seguintes tecnologias de rastreamento: mamografia; autoexame das mamas; exame clínico das mamas; ressonância nuclear magnética; ultrassonografia; termografia; e tomossíntese; além das estratégias de diagnóstico precoce relacionadas à conscientização, à identificação de sinais e sintomas e à confirmação diagnóstica em um único serviço.

Espera-se com esta publicação contribuir para qualificar a tomada de decisão dos gestores em saúde quanto à organização da linha de cuidado do câncer de mama, assim como para apoiar os profissionais de saúde nas suas práticas clínicas e os pacientes nas suas escolhas frente a diferentes intervenções sanitárias.

Esta proposta foi apreciada pelo Plenário da CONITEC, em sua 34ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 1º e 2 de abril de 2015, que deliberou por unanimidade em recomendar a aprovação destas diretrizes (Registro de Deliberação nº 160/2015).

A decisão de aprovar as Diretrizes Nacionais para a Detecção Precoce do Câncer de Mama se deu com a Portaria nº 59 publicada em 05/10/2015, no DOU nº 190, pág. 693.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)



## DECISÃO

### PORTARIA Nº 59, DE 1º DE OUTUBRO DE 2015

Torna pública a decisão de aprovar as Diretrizes Nacionais para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas as Diretrizes Nacionais para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ ARMANDO ERTHAL

**Publicada no DOU nº 190, pág.693, de 05/10/2015.**



# **Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil**

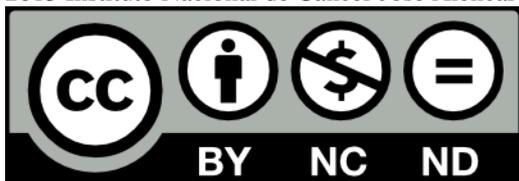
Rio de Janeiro, RJ

INCA

2015



2015 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilha igual 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Esta obra pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde Prevenção e Controle de Câncer (<http://controlecancer.bvs.br/>) e no Portal do INCA (<http://www.inca.gov.br>).

Tiragem: 500 exemplares

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ  
ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA)  
Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev)  
Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização  
de Rede  
Rua Marquês de Pombal, 125  
Centro – Rio de Janeiro – RJ  
Cep 20230-240  
Tel.: (21) 3207-5512/ 5639  
E-mail: [atenção\\_oncologica@inca.gov.br](mailto:atenção_oncologica@inca.gov.br)  
[www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)

#### **Edição**

COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA  
Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica  
Rua Marquês de Pombal, 125  
Centro – Rio de Janeiro – RJ  
Cep 20230-240  
Tel.: (21) 3207-5500

#### **Supervisão editorial**

Taís Facina  
**Copidesque**  
Rita Rangel de S. Machado

#### **Revisão**

Maria Helena Rossi Oliveira

#### **Capa, Projeto Gráfico e Diagramação**

Mariana Teles

#### **Normalização Bibliográfica e Ficha Catalográfica**

Marcus Vinícius Silva / CRB 7 / 6619

#### **Organizadores**

Arn Migowski Rocha dos Santos (INCA)  
Maria Beatriz Kneipp Dias (INCA)

#### **Comitê Gestor**

Airton Tetelbom Stein (GHC e UFCSPA e Ulbra)  
Aline Silveira Silva (DGITS/SCTIE/ Ministério da  
Saúde)  
Arn Migowski Rocha dos Santos (INCA)  
Camila Belo Tavares Ferreira (INCA)  
Denise Rangel Sant' Ana (INCA)  
Laura dos Santos Boeira (Daet/SAS/Ministério da  
Saúde)  
Maria Beatriz Kneipp Dias (INCA)  
Patrícia Sampaio Chueiri (Daet/SAS/Ministério da  
Saúde)  
Paulo Nadanovsky (IMS/Uerj e Ensp/Fiocruz)

#### **Equipe de Elaboração**

Alexandre Ribas de Carvalho (Daet SAS/Ministério  
da Saúde)  
Arn Migowski Rocha dos Santos (INCA)  
Camila Belo Tavares Ferreira (INCA)  
Daniele Masterson Tavares Pereira Ferreira (UFRJ)

Denise Rangel Sant' Ana (INCA)  
Gulnar Azevedo e Silva (IMS/Uerj)  
Jeane Glaucia Tomazelli (INCA)  
Laura dos Santos Boeira (Daet SAS/Ministério da  
Saúde)  
Laura Testa (Icesp)  
Lise Cristina Pereira Baltar Cury (Fosp)  
Marcelo Abrantes Gianotti (Fosp)  
Maria Beatriz Kneipp Dias (INCA)  
Maria Del Pilar Estevez Diz (Icesp)  
Ronaldo Correa Ferreira da Silva (INCA)

#### **Colaboradores**

Danielle Nogueira Ramos (INCA)  
José Eluf Neto (Fosp)  
Itamar Bento Claro (INCA)  
Maria Asunción Sole Plá (INCA)  
Mônica de Assis (INCA)

Impresso no Brasil / Printed in Brazil  
Fox Print



159d	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.  Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.  ?? p.: il. color.  1. Neoplasias da mama – prevenção e controle. 2. Detecção Precoce de Câncer. 3. Guia de Prática Clínica. 4. Prática Clínica Baseada em Evidências. I. Título.  CDD 616.9944
------	--

Catálogo na fonte – Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica

**Títulos para indexação**

Em inglês: *Guidelines for the early detection of breast cancer in Brazil*

Em espanhol: *Directrices para la detección precoz del cáncer de mama en Brasil*



## APRESENTAÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma. A *Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil* (INCA, 2014), válida para os anos de 2014 e 2015, prevê 57.120 casos novos de câncer da mama, com risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres, a cada ano. Segundo dados do Globocan 2012, da International Agency for Research on Cancer (Iarc), o risco cumulativo (risco acumulado durante a vida) de uma pessoa ter e morrer de um câncer de mama no Brasil é, respectivamente, 6,3% (ter) e 1,6% (morrer).

Estratégias de controle do câncer de mama vêm sendo implementadas no Brasil desde meados do século passado, por meio de ações isoladas e, em décadas recentes, por ações inseridas no contexto de programas de controle do câncer. Esses programas correspondem a um conjunto de ações sistemáticas e integradas, com o objetivo de reduzir a incidência, a mortalidade e a morbidade do câncer em uma dada população. Em geral, os programas contemplam: prevenção primária (redução ou eliminação dos fatores de risco); detecção precoce (identificação precoce do câncer ou de lesões precursoras); tratamento; reabilitação; e cuidados paliativos.

As estratégias de detecção precoce de câncer visam ao diagnóstico de casos de câncer em fase inicial de sua história natural, podendo ter como resultado melhor prognóstico e menor morbidade associada ao tratamento. No caso do câncer de mama, a detecção precoce consiste em ações de diagnóstico precoce e rastreamento. Conceitualmente, diagnóstico precoce é a identificação, o mais precocemente possível, do câncer de mama em indivíduos sintomáticos, enquanto rastreamento é identificação do câncer de mama em indivíduos assintomáticos. Em países de média e baixa rendas, os cânceres de mama são diagnosticados predominantemente em estágios avançados, reduzindo o prognóstico, aumentando a morbidade relacionada ao tratamento e comprometendo a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, as ações de diagnóstico precoce, quando implementadas com sucesso, produzem mudanças importantes do estágio do câncer no momento do diagnóstico (*stage shifting*) em curto e médio prazos (de 5 a 10 anos). Em países de alta renda, o panorama é diferente, uma vez que os cânceres de mama são diagnosticados predominantemente em estágios



localizados. Nesses países, ganhos adicionais no prognóstico são obtidos por meio de ações de rastreamento, especificamente de rastreamento populacional organizado.

Nos últimos 20 anos, somente os países de alta renda mostraram reduções da mortalidade do câncer de mama. Analistas e pesquisadores atribuem aos programas de controle do câncer, em especial às ações de detecção precoce e tratamento, como os principais determinantes dessa redução. Cada programa de controle do câncer e, conseqüentemente, cada ação de detecção precoce são implementados de acordo com o contexto local e as questões demográficas, epidemiológicas, tecnológicas, econômicas, culturais e sociais envolvidas. Dessa forma, as ações de detecção precoce do câncer de mama podem ser diferentes de acordo com cada país.

Independente das particularidades do contexto, as ações de detecção precoce do câncer de mama devem ser baseadas nas melhores evidências disponíveis para que sejam efetivas (produzam resultados) e resultem no menor dano possível à saúde da população. Diretrizes baseadas em evidências científicas têm sido o instrumento recomendado em todo o mundo para alcançar esses objetivos.

Estas *Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil*, do Ministério da Saúde, foram elaboradas por um grupo de trabalho, coordenado pelo INCA, por meio da Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. O trabalho foi apoiado pela Coordenação-Geral de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas, do Departamento de Atenção Especializada e Temática, vinculado à Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), pelo Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) do Ministério da Saúde e por especialistas externos convidados.

O conteúdo das Diretrizes é resultado de um longo processo que envolveu a criação de um Comitê Gestor e de um grupo multidisciplinar de especialistas para a busca, a seleção e a análise das evidências. O processo constou de várias etapas e estratégias, tais como: reuniões presenciais e a distância; elaboração das questões clínicas; revisão bibliográfica; seleção das evidências; avaliação da qualidade das evidências; elaboração das diretrizes e graduação do nível de evidência e força da recomendação; consulta pública e revisão das recomendações; e editoração e publicação da versão final.

Este trabalho é parte de um conjunto de ações desenvolvidas pelo Ministério da Saúde com a finalidade de ampliar e qualificar a detecção precoce do câncer de mama,



objetivando diminuir a mortalidade dessa doença. Esta publicação contribui para qualificar a tomada de decisão dos gestores em saúde quanto à organização da linha de cuidado do câncer de mama, como também para apoiar os profissionais de saúde nas suas práticas clínicas e os pacientes nas suas escolhas frente a diferentes intervenções sanitárias.

O Ministério da Saúde espera que esta publicação seja de grande utilidade para a sociedade e que a metodologia adotada para a revisão seja utilizada e continuamente aprimorada em outras diretrizes clínicas.



## SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	15
<b>APÊNDICE B – SELEÇÃO DOS ARTIGOS</b>	<b>20</b>
<b>APENDICE C – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS</b>	<b>20</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>23</b>
<b>SUMÁRIO EXECUTIVO.....</b>	<b>25</b>
<b>INTENSIDADE DAS RECOMENDAÇÕES .....</b>	<b>25</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>1.1 ESCOPO DAS DIRETRIZES .....</b>	<b>35</b>
<b>1.2 ESTRATÉGIAS DE DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA E CONCEITOS .....</b>	<b>36</b>
<b>1.3 INTERFACE ENTRE AS DIRETRIZES DE DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA E A ORGANIZAÇÃO DA ATENÇÃO À SAÚDE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.....</b>	<b>38</b>
<b>2 MÉTODOS .....</b>	<b>43</b>
<b>2.1 ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO DAS DIRETRIZES .....</b>	<b>43</b>
<b>2.2 COMO LER ESSAS RECOMENDAÇÕES .....</b>	<b>45</b>
<b>3 RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM POPULAÇÃO DE RISCO PADRÃO</b>	<b>50</b>
<b>3.1 RASTREAMENTO COM MAMOGRAFIA .....</b>	<b>50</b>
<i>3.1.1 Eficácia do rastreamento com mamografia: resultado da revisão sistemática ....</i>	<i>52</i>
3.1.1.1 Eficácia na redução da mortalidade geral e da mortalidade por câncer de mama .....	56
3.1.1.2 Discussão da eficácia.....	58
<i>3.1.2 Riscos à saúde associados ao rastreamento com mamografia: resultado da revisão sistemática .....</i>	<i>61</i>
3.1.2.1 Resultados falso-positivos .....	61
3.1.2.2 Indução de câncer de mama pela radiação e morte por cânceres radioinduzidos .....	62
3.1.2.3 Sobrediagnóstico e sobretratamento .....	62
3.1.2.4 Discussão dos riscos à saúde .....	64
<i>3.1.3 Rastreamento com mamografia e faixa etária: resultado da revisão sistemática</i>	<i>67</i>
3.1.3.1 Eficácia do rastreamento e faixa etária.....	68



3.1.3.2 Danos do rastreamento e faixa etária.....	70
3.1.3.3 Discussão do rastreamento e faixa etária.....	73
<b>3.1.4 Periodicidade do rastreamento: resultado da revisão sistemática .....</b>	<b>75</b>
3.1.4.1 Eficácia relativa à periodicidade.....	75
3.1.4.2 Danos relativos à periodicidade.....	75
3.1.4.3 Discussão relativa à periodicidade .....	76
<b>3.1.5 Recomendações sobre o rastreamento com mamografia baseadas na revisão sistemática .....</b>	<b>77</b>
<b>3.1.6 Discussão sobre as recomendações com mamografia .....</b>	<b>77</b>
<b>3.2 RASTREAMENTO COM AUTOEXAME DAS MAMAS .....</b>	<b>80</b>
3.2.1 Rastreamento com autoexame: resultado da revisão sistemática.....	81
3.2.2 Recomendação quanto ao rastreamento com autoexame das mamas .....	84
3.2.3 Discussão das recomendações sobre o rastreamento com autoexame das mamas .....	84
<b>3.3 RASTREAMENTO COM EXAME CLÍNICO DAS MAMAS.....</b>	<b>86</b>
3.3.1 Rastreamento com exame clínico das mamas: resultado da revisão sistemática .	88
3.3.2 Recomendação quanto ao rastreamento com exame clínico das mamas.....	90
3.3.3 Discussão sobre a recomendação do rastreamento com exame clínico das mamas .....	90
<b>3.4 RASTREAMENTO COM RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA .....</b>	<b>92</b>
3.4.1 Rastreamento com ressonância nuclear magnética: resultado da revisão sistemática .....	93
3.4.2 Recomendação sobre o rastreamento com ressonância nuclear magnética.....	93
3.4.3 Discussão sobre a recomendação .....	93
<b>3.5 RASTREAMENTO COM ULTRASSONOGRAFIA MAMÁRIA.....</b>	<b>95</b>
3.5.1 Rastreamento com ultrassonografia mamária: resultado da revisão sistemática	95
3.5.2 Recomendação sobre o rastreamento com ultrassonografia mamária.....	97
3.5.3 Discussão sobre a recomendação .....	97
<b>3.6 RASTREAMENTO COM TERMOGRAFIA .....</b>	<b>98</b>
3.3.1 Rastreamento com termografia: resultado da revisão sistemática .....	99
3.6.2 Recomendação sobre o rastreamento com termografia.....	99
3.6.3 Discussão sobre a recomendação .....	99



<b>3.7 RASTREAMENTO COM TOMOSSÍNTESE MAMÁRIA .....</b>	<b>100</b>
3.7.1 <i>Rastreamento com tomossíntese mamária: resultado da revisão sistemática ....</i>	101
3.7.2 <i>Recomendação sobre o rastreamento com tomossíntese mamária .....</i>	101
3.7.2 <i>Discussão sobre a recomendação .....</i>	101
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>103</b>
<b>4 DIAGNÓSTICO PRECOCE .....</b>	<b>112</b>
<b>4.1. ESTRATÉGIA DE CONSCIENTIZAÇÃO.....</b>	<b>112</b>
4.1.1 <i>Estratégia de conscientização: resultado da revisão sistemática .....</i>	114
4.1.2 <i>Recomendação sobre o diagnóstico precoce utilizando a estratégia de conscientização.....</i>	116
4.1.3 <i>Discussão sobre a recomendação .....</i>	116
<b>4.2. IDENTIFICAÇÃO DE SINAIS E SINTOMAS SUSPEITOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA .....</b>	<b>117</b>
4.2.1 <i>Identificação de sinais e sintomas suspeitos na atenção primária: resultado da revisão sistemática .....</i>	118
4.2.2 <i>Recomendação sobre a identificação de sinais e sintomas suspeitos .....</i>	124
4.2.3 <i>Discussão sobre a recomendação .....</i>	125
<b>4.3 CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM UM ÚNICO SERVIÇO .....</b>	<b>127</b>
4.3.1 <i>Confirmação diagnóstica em um único serviço: resultado da revisão sistemática .....</i>	128
4.3.2 <i>Recomendação sobre a confirmação diagnóstica em um único serviço .....</i>	130
4.3.3 <i>Discussão sobre a recomendação .....</i>	130
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>132</b>
<b>GLOSSÁRIO .....</b>	<b>136</b>
<b>APÊNDICE A - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS PELO SISTEMA GRADE.....</b>	<b>144</b>
<b>APÊNDICE B – SELEÇÃO DOS ARTIGOS</b>	<b>149</b>
<b>APÊNDICE B – SELEÇÃO DOS ARTIGOS</b>	
<b>APÊNDICE C – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS</b>	
<b>APÊNDICE D – AVALIAÇÃO DO CORPO DE EVIDÊNCIAS – TABELAS GRADE</b>	
<b>APÊNDICE E – QUADRO AUXILIAR DE RECOMENDAÇÕES PELO GRADE</b>	
<b>APÊNDICE F – PROTOCOLO DE REVISÃO</b>	



**APÊNDICE G – CONFLITO DE INTERESSES**

**APÊNDICE H – PARTICIPANTES DAS ETAPAS DE TRABALHO DA  
ELABORAÇÃO DAS DIRETRIZES**



## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1**— Nível de evidências utilizado nas Diretrizes e implicações para a prática

**Quadro 2** — Interpretação dos graus de recomendação de acordo com o público-alvo

**Quadro 3** — Características dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico

**Quadro 4** — Recomendações sobre o rastreamento com mamografia



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acog	American College of Obstetricians and Gynecologists
AEM	Autoexame da Mama
APS	Atenção Primária à Saúde
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BCSC	Breast Cancer Surveillance Consortium
CTFPHC	Canadian Task Force on Preventive Health Care
Daet	Departamento de Atenção Especializada e Temática
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
Fosp	Fundação Oncocentro de São Paulo
GHC	Grupo Hospitalar Conceição
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
ECM	Exame clínico das mamas
Ensp	Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
HMO	Health Maintenance Organization
Iarc	International Agency for Research on Cancer
Icesp	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IMS	Instituto de Medicina Social
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
NCC-PC	National Collaborating Centre for Primary Care
OMS	Organização Mundial da Saúde
NCI	National Cancer Institute
NHS	National Health Service
PICOS	Paciente, Intervenção, Comparação, Outcomes (desfechos) Study design (desenho de estudo)
RAS	Rede de Atenção à Saúde
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RR	Risco relativo
SAS	Secretaria de Atenção à Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos



Seer	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SUS	Sistema Único de Saúde
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
Ulbra	Universidade Luterana do Brasil
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo



## SUMÁRIO EXECUTIVO

### INTENSIDADE DAS RECOMENDAÇÕES

O nível de evidências utilizado na elaboração das *Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil* foi graduado de acordo como as categorias expostas no Quadro 1.

**Quadro 1**— Nível de evidências utilizado nas Diretrizes e implicações para a prática

Nível de evidências	Definição	Implicações
<b>Alto</b>	Há muita confiança de que o verdadeiro efeito da intervenção (benefícios ou danos) é próximo daquele estimado pelas evidências disponíveis	É improvável que novos estudos ou futuros resultados de estudos existentes possam modificar a confiança na estimativa do efeito encontrado e nas recomendações atuais
<b>Moderado</b>	A confiança no efeito estimado (benefícios ou danos) pelas evidências disponíveis é moderada	Futuros estudos ou resultados de estudos existentes poderão modificar a confiança na estimativa do efeito atual
<b>Baixo</b>	A confiança no efeito estimado (benefícios ou danos) pelas evidências disponíveis é limitada	Futuros estudos, provavelmente, terão impactos importantes na confiança na estimativa de efeito e poderão alterar estimativas de efeito sobre danos e possíveis benefícios
<b>Muito baixo</b>	A confiança no efeito estimado (benefícios ou danos) pelas evidências disponíveis é muito pequena	Há importante grau de incerteza nos achados. Qualquer estimativa de efeito é incerta. Futuros estudos ou resultados de estudos existentes poderão modificar as recomendações atuais

O balanço entre os resultados desejáveis e indesejáveis (possíveis benefícios e danos) e a aplicação de valores e preferências do paciente determinam a **direção da recomendação**, e esses fatores, juntamente com a qualidade das evidências, determinam a **força da recomendação**.

Assim, as recomendações são apresentadas como **favoráveis** ou **contrárias** (direção) e **fortes** ou **fracas** (força da recomendação). Embora seja desejável sempre



apresentar uma recomendação (favorável ou contrária), é possível que, em alguma situação de grande incerteza sobre benefícios e danos, possa haver uma **ausência de recomendação** para determinada questão.

As recomendações fortes correspondem a situações em que os possíveis benefícios claramente se sobrepõem aos possíveis danos associados à intervenção em questão, ou nas quais os possíveis danos claramente se sobrepõem aos possíveis benefícios (no caso das recomendações contrárias).

As fracas correspondem a situações em que os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos associados à intervenção em questão, ou nas quais os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios (no caso das recomendações contrárias).

Situações em que o balanço entre riscos e benefícios é incerto, seja por causa de deficiências do corpo de evidências existente, seja pela existência real de magnitudes semelhantes entre os riscos e benefícios, podem gerar recomendações fracas (favoráveis ou contrárias) ou, eventualmente, ausência de recomendações.

O balanço entre possíveis danos e benefícios foi classificado de acordo com as seguintes situações:

1. Os possíveis danos claramente superam os possíveis benefícios.
2. Os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios.
3. O balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto.
4. Os possíveis benefícios e os danos provavelmente são semelhantes.
5. Os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos.
6. Os possíveis benefícios claramente superam os possíveis danos.

Com relação à direção das recomendações e à intervenção sanitária, as situações 1 e 2 geram recomendações contrárias e as situações 5 e 6 geram recomendações favoráveis. As situações 3 e 4 podem resultar em ausência de recomendações.

Com relação à força de recomendação, as situações 5 e 2 geralmente resultam em recomendações fracas, e as situações 1 e 6 geram recomendações fortes. As situações 3 e 4 geralmente resultam em recomendações fracas ou ausência de recomendações. Em algumas situações, as incertezas sobre possíveis benefícios e



certeza do aumento de danos são suficientes para realizar uma recomendação fortemente contrária à determinada intervenção.

O Quadro 2 detalha a interpretação de cada tipo de recomendação para cada público-alvo das diretrizes (gestores, profissionais de saúde e população).

**Quadro 2** — Interpretação dos graus de recomendação de acordo com o público-alvo

Público-alvo	Graus de recomendação			
	Favorável forte	Favorável fraca	Contrária fraca	Contrária forte
<b>Gestores</b>	A intervenção deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	A intervenção pode ser adotada como política de saúde em alguns contextos específicos, levando em consideração o balanço entre benefícios e danos de outras intervenções e as prioridades em saúde	A intervenção NÃO deve ser adotada como política de saúde. Contudo, em alguns contextos específicos, pode ser submetida a debate	A intervenção NÃO deve ser adotada como política de saúde
<b>Profissionais de saúde</b>	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada	Diferentes escolhas serão apropriadas para cada pessoa e o processo de tomada de decisão compartilhada e informada deve dar maior peso aos valores e às preferências dos pacientes	Diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente e o processo de decisão compartilhada e informada deve dar maior peso aos valores e preferências dos pacientes	A maioria dos pacientes NÃO deve receber a intervenção recomendada
<b>População</b>	A maioria das pessoas, quando bem informada, desejaria a intervenção, apenas uma minoria não desejaria	A maioria das pessoas, quando bem informada, desejaria a intervenção, mas muitas não desejariam	A maioria das pessoas, quando bem informada, NÃO desejaria a intervenção, mas muitas desejariam	A maioria das pessoas, quando bem informada, NÃO desejaria a intervenção, apenas uma minoria desejaria



## INTERVENÇÕES AVALIADAS PARA A DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA

Ações de rastreamento:

- Mamografia.
- Autoexame das mamas.
- Exame clínico das mamas.
- Ressonância nuclear magnética.
- Ultrassonografia.
- Termografia.
- Tomossíntese.

Ações de diagnóstico precoce:

- Estratégias de conscientização.
- Identificação de sinais e sintomas.
- Confirmação diagnóstica em um único serviço.

### RECOMENDAÇÕES QUANTO ÀS TECNOLOGIAS OU AÇÕES AVALIADAS PARA A DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE MAMA

#### Rastreamento

Mamografia		
Questão norteadora		Qual a eficácia do rastreamento com mamografia na redução da mortalidade global e por câncer de mama, comparada à ausência de rastreamento?
RECOMENDAÇÃO	< de 50 anos	O Ministério da Saúde recomenda <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	<b>O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 50 e 59 anos</b> (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios e danos provavelmente são semelhantes)



De 60 a 69 anos	<b>O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idade entre 60 e 69 anos</b> (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos)
De 70 a 74 anos	O Ministério da Saúde recomenda <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	O Ministério da Saúde recomenda <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	O Ministério da Saúde recomenda que a <b>periodicidade do rastreamento com mamografia nas faixas etárias recomendadas seja a bienal</b> (recomendação favorável forte: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos quando comparada às periodicidades menores do que a bienal)

<b>Autoexame das mamas</b>	
Questão norteadora	Qual a eficácia do rastreamento com autoexame das mamas na redução da mortalidade global e por câncer de mama?
Recomendação	O Ministério da Saúde recomenda <b>contra</b> o ensino do autoexame como método de rastreamento do câncer de mama (recomendação contrária fraca: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios)
<b>Exame clínico das mamas</b>	
Questão norteadora	Qual a eficácia do rastreamento com exame clínico das mamas na redução da mortalidade global e por câncer de mama?
Recomendação	Ausência de recomendação: o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto
<b>Ressonância nuclear magnética</b>	
Questão norteadora	Qual a eficácia do rastreamento com ressonância nuclear magnética (RNM) na redução da mortalidade global e por câncer de mama?
Recomendação	O Ministério da Saúde recomenda <b>contra</b> o rastreamento do câncer de mama com RNM em mulheres com risco padrão de desenvolvimento desse câncer, seja isoladamente, seja como complemento à mamografia (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios)
<b>Ultrassonografia</b>	



Questão norteadora	Qual a eficácia do rastreamento com ultrassonografia na redução da mortalidade global e por câncer de mama?
Recomendação	O Ministério da Saúde recomenda <b>contra</b> o rastreamento do câncer de mama com ultrassonografia das mamas, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios)
<b>Termografia</b>	
Questão norteadora	Qual a eficácia do rastreamento com termografia na redução da mortalidade global e por câncer de mama?
Recomendação	O Ministério da Saúde recomenda <b>contra</b> o rastreamento do câncer de mama com a termografia, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios)
<b>Tomossíntese</b>	
Questão norteadora	Qual a eficácia do rastreamento com tomossíntese da mama na redução da mortalidade global e por câncer de mama?
Recomendação	O Ministério da Saúde recomenda <b>contra</b> o rastreamento do câncer de mama com a tomossíntese das mamas, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia convencional (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios)

## Diagnóstico precoce

<b>Estratégia de conscientização</b>	
Questão norteadora	Qual a efetividade da estratégia de conscientização na redução da mortalidade por câncer de mama?
Recomendação	<b>O Ministério da Saúde recomenda a implementação de estratégias de conscientização para o diagnóstico precoce do câncer de mama</b> (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos)
<b>Identificação de sinais e sintomas suspeitos</b>	
Questão norteadora	Quais os sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama que merecem encaminhamento a um especialista para investigação diagnóstica de câncer de mama?



Recomendação	<p><b>O Ministério da Saúde recomenda que os seguintes sinais e sintomas sejam considerados como de referência urgente para serviços de diagnóstico mamário</b> (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos</li><li>• Nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual</li><li>• Nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade</li><li>• Descarga papilar sanguinolenta unilateral</li><li>• Lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos</li><li>• Homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral</li><li>• Presença de linfadenopatia axilar</li><li>• Aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja</li><li>• Retração na pele da mama</li><li>• Mudança no formato do mamilo</li></ul>
<b>Confirmação diagnóstica em um único serviço</b>	
Questão norteadora	A confirmação diagnóstica em uma única etapa ( <i>one stop clinic</i> ) é mais efetiva que as estratégias habituais?
Recomendação	<p><b>O Ministério da Saúde recomenda</b> que toda a avaliação diagnóstica do câncer de mama, após a identificação de sinais e sintomas suspeitos na atenção primária, seja feita <b>em um mesmo centro de referência</b> (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos, quando comparados à organização tradicional dos serviços de investigação diagnóstica)</p>

É fundamental sinalizar que, em função da quantidade de tecnologias avaliadas, não foram discriminados, neste sumário executivo: todo o processo de busca das evidências na literatura científica; a seleção de resumos e recuperação dos artigos completos; a seleção de artigos completos; a análise crítica dos artigos/estudos selecionados e a avaliação das evidências pelo método *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Entretanto, esse processo de trabalho foi sistematizado nos Apêndices do documento.

## Contexto atual



O controle do câncer de mama mantém-se como uma das prioridades na agenda de saúde da Política Nacional de Saúde em face de sua grande magnitude como problema de saúde pública no Brasil. Entre as modalidades de atenção previstas para seu controle, está a detecção precoce, que consiste em ações de diagnóstico precoce e rastreamento.

A atenção à saúde é permeada por um intenso e contínuo processo de produção e incorporação de inovações tecnológicas, fato que exige do Ministério da Saúde a atualização e a elaboração de documentos que estabeleçam critérios para apoiar os profissionais de saúde em suas práticas clínicas, bem como subsidiar a tomada de decisão dos gestores no Sistema Único de Saúde (SUS) e orientar a população.

As recomendações para a detecção precoce do câncer de mama no SUS, publicadas no *Controle do câncer de mama: documento de consenso*, em abril de 2004 (INCA), e vigentes até então, precisavam ser atualizadas e ampliadas, considerando os avanços tecnológicos e a produção de conhecimentos mais recentes. As *Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil* foram elaboradas a partir da sistematização de evidências na literatura científica, em coerência com a Lei nº 12.401/2011, o Decreto nº 7.508/2011 e a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (BRASIL, 2010) e representa um passo importante na consolidação da prática de elaboração de documentos técnicos e de políticas públicas baseadas em evidências.



## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo mais incidente na população feminina mundial e brasileira, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma, e também uma das principais causas de morte por câncer em países desenvolvidos e em desenvolvimento. As taxas de incidência são maiores nos países desenvolvidos, embora tenham ocorrido, em alguns países, tendências para redução e estabilização na primeira década de 2000 (STEWART; WILD, 2014).

As taxas de mortalidade variam entre diferentes regiões do mundo, com as maiores taxas nos países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, o risco de morrer de câncer de mama, em geral, é menor em comparação com os países desenvolvidos (STEWART; WILD, 2014).

No Brasil, embora exista uma grande heterogeneidade na distribuição de casos novos e mortes por câncer de mama, as maiores taxas de incidência e mortalidade ocorrem nas Regiões Sul e Sudeste, e as menores taxas nas Regiões Norte e Nordeste (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

As políticas públicas relacionadas ao câncer de mama, desenvolvidas no Brasil desde meados dos anos 1980, foram impulsionadas, particularmente, em 1998, pelo *Programa Viva Mulher*. O incentivo federal em prol das ações para o Controle do Câncer de Mama sempre teve como objetivos principais: reduzir a exposição aos fatores de risco; diminuir a mortalidade; e melhorar a qualidade de vida da mulher com câncer de mama, estando esses em consonância com as diretrizes atuais da política de controle do câncer, publicadas pela Portaria GM/MS<sup>1</sup> n° 874, de 2013, e com a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (BRASIL, 2013).

Mediante a realidade atual (internacional e nacional) quanto à crescente incorporação e utilização de novas tecnologias no sistema de saúde para fins de detecção precoce do câncer de mama, tornou-se necessário atualizar e aprofundar a discussão sobre as recomendações dessa modalidade de atenção à saúde publicadas no *Controle do Câncer de Mama: Documento de Consenso* (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2004).

---

<sup>1</sup> GM/MS – Gabinete Ministerial do Ministério da Saúde.



O Ministério de Saúde tem utilizado as evidências científicas como um dos instrumentos para decidir sobre questões relacionadas à incorporação e à utilização de novas tecnologias em saúde ou de tecnologias já incorporadas, mas indicadas para novos fins terapêuticos. Assim, houve a implementação institucional de um novo campo da pesquisa conhecido como Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), que se tornou um importante instrumento para os tomadores de decisão na saúde, sejam eles gestores em saúde, clínicos, chefes de serviços, representantes de organizações civis e científicas, sejam inclusive do sistema judiciário (BRASIL, 2006). Essa iniciativa culmina com a publicação da Lei nº 12.401, em 2011, que estabelece que documentos com caráter de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas devem ser elaborados a partir do uso das melhores evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia e a segurança das tecnologias em questão.

O método adotado para a elaboração destas Diretrizes é o que mais se aproxima do próprio conceito do que são diretrizes clínicas baseadas em evidências, sob o aspecto de documentos informativos que incluem recomendações dirigidas a otimizar o cuidado do paciente, com base em uma revisão sistemática das evidências e a avaliação dos benefícios e danos de diferentes opções na atenção à saúde (QASEEM et al., 2012). As diretrizes clínicas baseadas em evidências podem gerar maior eficiência na alocação de recursos e garantir maior benefício no impacto das ações de saúde e menores danos. E mais, a abordagem sistemática e explícita para fazer julgamentos sobre qualidade das evidências e força de recomendações ajuda a evitar erros, facilita a avaliação crítica desses juízos e melhora a disseminação e a divulgação das informações para profissionais, população e gestores.

Dessa forma, no intuito de contribuir com os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) no tocante à organização da detecção precoce, segundo a linha de cuidado para o controle do câncer de mama, a ser implementada na Rede de Atenção à Saúde (RAS), bem como apoiar os profissionais da assistência em suas práticas clínicas, a publicação das *Diretrizes Nacionais para a Detecção Precoce do Câncer de Mama* foi elaborada de forma sistematizada, a partir da metodologia da Medicina Baseada em Evidências e da ATS, em que um conjunto de técnicas de pesquisa foi utilizado para averiguar efetividade, eficácia e acurácia associadas às várias estratégias de diagnóstico



precoce e rastreamento, assim como às incertezas existentes sobre os possíveis riscos e benefícios do uso de algumas tecnologias em saúde.

O documento está organizado em quatro partes, sendo que o detalhamento da metodologia utilizada encontra-se nos apêndices.

A primeira e a segunda partes apresentam a introdução e a descrição geral da metodologia, respectivamente. A terceira parte discute aspectos relacionados às tecnologias utilizadas para a população de risco padrão, considerando as faixas etárias e a periodicidade, bem como as evidências sobre os balanços entre riscos e benefícios do uso dessas tecnologias, e apresenta as recomendações segundo a intervenção/tecnologia estudada. A quarta e última parte discorre sobre diagnóstico precoce de casos com câncer de mama clinicamente aparente, incluindo questões associadas à estratégia de conscientização sobre os sinais e sintomas iniciais desse tipo de câncer voltadas para a população, bem como estratégias de organização dos serviços de atenção primária e secundária que tenha o objetivo de antecipar o diagnóstico dessa neoplasia. Fazem parte desse bloco: estratégia de conscientização (*breast awareness*); estratégias de encaminhamento preferencial dos casos suspeitos atendidos na atenção primária; e estratégia de confirmação diagnóstica em um único serviço.

É importante destacar que situações especiais, como o rastreamento para a população com alto risco de desenvolvimento de câncer de mama, não foram abordadas nestas Diretrizes, devendo ser discutidas e apresentadas em outra oportunidade.

### **1.1 Escopo das diretrizes**

O foco das diretrizes foi voltado para avaliar a efetividade das intervenções/tecnologias (possíveis benefícios) e os riscos associados a elas (direta ou indiretamente). Não foram avaliadas questões envolvendo custos, impacto orçamentário ou avaliações econômicas (custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-benefício). Essa decisão foi tomada porque a avaliação da existência de benefícios e do balanço entre riscos e benefícios envolvidos em determinada estratégia de detecção precoce precede qualquer consideração sobre custo.



## 1.2 Estratégias de detecção precoce do câncer de mama e conceitos

Detecção precoce é uma forma de prevenção secundária e visa a identificar o câncer em estágios iniciais, momento em que a doença pode ter melhor prognóstico. É preciso diferenciar a detecção precoce das ações de prevenção primária, pois essas têm por objetivo evitar a ocorrência da doença e suas estratégias são voltadas para a redução da exposição aos fatores de risco. Por outro lado, os métodos existentes para a detecção precoce do câncer de mama não reduzem a incidência, mas podem reduzir a mortalidade pela doença.

Existem duas estratégias de detecção precoce: rastreamento e diagnóstico precoce (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). O objetivo do diagnóstico precoce é identificar pessoas com sinais e sintomas iniciais de uma determinada doença, primando pela qualidade e pela garantia da integralidade assistencial em todas as etapas da linha de cuidado da doença. A estratégia de diagnóstico precoce do câncer de mama mais aceita mundialmente nos últimos anos é formada pelo tripé: população alerta para os sinais e sintomas suspeitos de câncer; profissionais de saúde capacitados para avaliação dos casos suspeitos; e sistemas e serviços de saúde preparados para garantir a confirmação diagnóstica oportuna, com qualidade e garantia da integralidade da assistência em toda a linha de cuidado.

Já o rastreamento é uma estratégia baseada na realização de testes relativamente simples em pessoas saudáveis, com o intuito de identificar doenças em sua fase pré-clínica (assintomática). Qualquer método de rastreamento só deve ser recomendado para a população após sua eficácia ter sido comprovada por meio de estudos científicos. Minimamente, a aplicação do teste de rastreamento deve ser, comprovadamente, capaz de diminuir a mortalidade pela doença em estudos controlados.

Todo teste de rastreamento apresenta uma proporção de resultados falso-positivos que devem ser descartados com o uso de testes diagnósticos de maior especificidade. Todavia, a quantidade de falso-positivos pode aumentar se a prevalência da doença na população for muito baixa ou se o teste de rastreamento não tiver características adequadas – especificidade muito baixa<sup>2</sup>. A variação da prevalência de

---

<sup>2</sup> Especificidade é a capacidade do teste de identificar indivíduos verdadeiramente negativos entre doentes e não doentes.



doenças em diferentes populações é uma das questões que deve ser considerada quando se determina, por exemplo, a faixa etária a ser ou não rastreada.

Da mesma forma, todo exame de rastreamento demanda a realização de testes diagnósticos confirmatórios – por vezes invasivos – e, sempre que preciso, outras intervenções terapêuticas para a continuidade do cuidado. Entretanto, em muitos casos, tais procedimentos adicionais são realizados em pessoas não doentes (falso-positivos no rastreamento) ou com a doença assintomática que poderia nunca evoluir, acarretando sobrediagnóstico e sobretratamento. Por isso, todos os possíveis danos de se instituir uma estratégia de rastreamento devem ser cuidadosamente estudados. Sempre haverá danos, mas deve-se assegurar que os benefícios do rastreamento superarão os malefícios (GRAY, 2004).

Do ponto de vista bioético, o rastreamento traz desafios adicionais por se tratar da realização de exames em pessoas que se sentem saudáveis, sem sinais e sintomas sugestivos da doença em questão. Mesmo que as vantagens de um teste de rastreamento tenham sido provadas, os profissionais de saúde precisam estar cientes de que os benefícios ocorrem somente para um número proporcionalmente pequeno de pessoas frente ao contingente maior daquelas submetidas ao rastreamento e, conseqüentemente, a todos os riscos inerentes a esse tipo de intervenção.

Quanto à forma de organização, o rastreamento pode ser populacional ou oportunístico. O rastreamento populacional ou organizado baseia-se na criação de programas estruturados por meio dos quais a população-alvo é convidada/convocada a participar das ações de rastreamento na periodicidade preconizada, com monitoramento e avaliação do desempenho de todas as etapas do processo. O rastreamento oportunístico ocorre quando as ações de rastreamento são realizadas de forma não sistemática, sem a convocação ativa da população-alvo definida por diretrizes. Nesse contexto, em geral, aproveita-se a presença da pessoa que está no serviço de saúde por outro motivo, para realizar testes de rastreamento ou solicitar os exames. O rastreamento oportunístico também encara os desafios éticos já apontados.



### **1.3 Interface entre as diretrizes de detecção precoce do câncer de mama e a organização da atenção à saúde no Sistema Único de Saúde**

A estratégia atual para a organização da atenção à saúde em prol da efetiva garantia do direito à atenção integral, de forma resolutiva e de qualidade a todos os cidadãos, de acordo com suas necessidades, tem sido na direção da instituição das *regiões de saúde*. Por definição, esses espaços geográficos contínuos são constituídos por agrupamentos de territórios ou municípios limítrofes com a finalidade de integrar a organização, o planejamento e a execução das ações e dos serviços de saúde para o controle de doenças, inclusive o câncer de mama.

Delimitados esses territórios e definida a população a ser atendida, é esperado que os gestores locais configurem e implementem a RAS. Ou seja, que sejam estruturados arranjos organizativos de ações e serviços de saúde, articulados entre os diferentes níveis de complexidade e densidade tecnológica e integrados por meio de sistemas de apoio técnico, logístico e de gestão, no intuito de garantir a integralidade do cuidado.

A RAS, em sua matriz conceitual, além de reafirmar a regionalização, a hierarquização e a descentralização como princípios a serem seguidos, recoloca a atenção primária como sendo a principal porta de entrada das pessoas no sistema de saúde. A atenção primária é responsável pela coordenação do cuidado, inclusive no que se refere ao encaminhamento daquelas que necessitam ser atendidas nos pontos de atenção (locais que oferecem ações e serviços em saúde) de diferentes níveis e densidade tecnológica.

Dado o caráter das recomendações aqui estabelecidas, envolvendo profissionais de saúde especializados nos diversos tipos de cuidados e tecnologias para detecção precoce e confirmação diagnóstica do câncer de mama, é necessário que a RAS siga cuidadosamente os fundamentos de economia de escala e escopo, acesso, eficiência clínica e sanitária e níveis de atenção.

A partir dessa compreensão, é importante destacar que a disponibilização de tecnologias e procedimentos que possuem maior densidade tecnológica e com baixa ou média frequências de utilização, invariavelmente, depende da existência de especialistas com *expertise* e habilidades especiais. Tal lógica conduz os gestores do SUS à



organização e ao uso racional dos recursos locais disponíveis, seja na atenção primária seja na atenção especializada ambulatorial e hospitalar.

Por entender que esse universo de ações e serviços de saúde é o local onde, de fato, o cuidado assistencial acontece, fica evidente a importância de implementar, divulgar e disseminar as diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama entre os gestores e profissionais de saúde que trabalham na e para a RAS. Para isso, é preciso deixar claras algumas características dos níveis de atenção a serem articuladas e integradas pela RAS.

A atenção primária à saúde (APS) apresenta-se como o eixo estruturante do SUS e constitui-se como o primeiro nível de atenção na RAS. É enfatizada, cada vez mais, sua função resolutiva dos cuidados primários sobre os problemas mais comuns de saúde, a partir da qual realiza e coordena o cuidado em todos os pontos de atenção. Possui um papel de congregar um conjunto de ações de promoção e proteção à saúde, prevenção de agravos, diagnóstico, tratamento, reabilitação e manutenção da saúde nas dimensões coletiva e individual, por meio de ações gerenciais e sanitárias participativas e democráticas, trabalho em equipe, responsabilização sanitária e base territorial.

Dessa forma, suas três funções essenciais são: resolver a maioria dos problemas de saúde da população; organizar os fluxos e contrafluxos dos usuários dos serviços de saúde pelos diversos pontos de atenção à saúde; e responsabilizar-se pela saúde dos usuários em qualquer ponto de atenção à saúde em que estejam.

É papel da atenção primária o esclarecimento sobre os fatores de risco e proteção para o câncer de mama, assim como a correta classificação de risco de desenvolvimento de câncer de mama dos casos atendidos, de forma a evitar a superestimação ou subestimação desse risco.

Para detecção precoce do câncer de mama, é fundamental que a APS inclua, em seu processo de trabalho, o atendimento – sem agendamento ou com o mínimo de tempo de espera possível – dos casos de mulheres e homens com queixas mamárias. Os médicos da APS devem estar preparados para identificar, por meio da anamnese e do exame clínico das mamas, os casos com suspeita de câncer e referenciá-los para investigação diagnóstica definitiva.

O rastreamento é uma tecnologia da atenção primária e os profissionais atuantes nesse nível de atenção devem conhecer o método de rastreamento, a periodicidade e a



população-alvo recomendadas. Devem saber orientar as mulheres, para as quais o rastreamento esteja indicado, sobre os possíveis benefícios e danos associados a esse rastreamento, em um processo de decisão compartilhada.

Como somente os serviços de APS não são suficientes para atender às necessidades de cuidados integrais em saúde da população, outros pontos de atenção para a realização de ações especializadas (ambulatorial e hospitalar), com maior e diferentes densidades tecnológicas, devem ser previstos para apoiar e complementar a APS, no lugar e no tempo certos.

É importante lembrar que, enquanto os serviços prestados pela APS devem estar o mais próximo possível do local de moradia ou trabalho dos indivíduos, os serviços considerados de atenção secundária ou terciária – classificação dada de acordo com o grau de especialização e densidade tecnológica assistencial que o serviço disponibiliza – devem ser ofertados de forma hierarquizada e regionalizada para garantir economia de escala, escopo e qualidade da atenção prestada. Nesse sentido, os serviços prestados pela atenção secundária e terciária são considerados como atenção especializada e devem servir de referência para um conjunto de unidades de atenção primária e disponibilizar atendimento mediante encaminhamento por meio de sistemas logísticos, como centrais de regulação.

A atenção especializada é composta por unidades hospitalares e ambulatoriais, que podem ou não estar localizadas na estrutura de um hospital, e serviços de apoio diagnóstico e terapêutico, responsáveis pela oferta de consultas e exames especializados.

Na prática, como a maioria dos casos suspeitos que necessita de investigação diagnóstica para câncer de mama não será confirmada como tal, não é imperativo que os serviços responsáveis pela confirmação diagnóstica do câncer de mama estejam instalados em uma unidade de saúde terciária habilitada para tratamento oncológico. Ao contrário, a recomendação essencial é que se garanta o acesso, em tempo oportuno, a serviços especializados em confirmação diagnóstica, de nível secundário, especialmente para os casos com sinais e sintomas suspeitos encaminhados da atenção primária.

Da mesma forma, são recomendáveis e esperadas a garantia e a disponibilização de acesso ao tratamento, em tempo oportuno, dos casos confirmados, considerando aqueles com sinais e sintomas como prioridades de atendimento, por meio de regulação.



De modo geral, a existência ou não de rastreamento mamográfico organizado no nível local, bem como o fluxo de encaminhamento e a continuidade do cuidado necessários para garantir a integralidade da atenção na RAS para o controle do câncer de mama dependem de planejamento, organização e decisões dos gestores locais do SUS e de suas equipes técnicas.

As estratégias de implementação dessas diretrizes serão detalhadas e discutidas em uma outra publicação.



## REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Avaliação de tecnologias em saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 743-747, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.488, de 21 de outubro de 2011. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 out. 2011. Seção 1, p. 48-55.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 dez. 2010. Seção 1, p. 88-93.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2014. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 maio 2013. Seção 1, p. 129-132.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de pareceres técnico-científicos. 2. ed. rev. ampl. Brasília, DF, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde**. Brasília, DF, 2010.
- GRAY, J. A. M. New concepts in screening. **The British Journal of General Practice**, London, v. 54, n. 501, p. 292-298, apr. 2004.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Controle do câncer de mama**: documento de consenso. Rio de Janeiro, 2004.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2014**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2014.
- QASEEM, A. et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 156, n. 7, p. 525-531, apr. 2012.
- STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.) **World Cancer Report 2014**. Lyon: International Agency for Research on Cancer; Geneva: World Health Organization, 2014.
- VIANA, A. L. A.; SILVA, H. P. Avaliando a difusão de tecnologias médicas no sistema de saúde privado no Brasil: o caso da tomografia por emissão de pósitrons (PET). **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 10, p. 187-200, nov. 2010. Suplemento 1.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer control**: knowledge into action: WHO guide for effective programmes: module 3: early detection. Geneva, 2007.



## 2 MÉTODOS

A rigor, a escolha dos métodos empregados na atualização e na elaboração das novas diretrizes nacionais para a detecção precoce segue a tendência de governos e agências internacionais quanto à utilização de evidências científicas consistentes no processo de tomada de decisão na área da saúde. Nesse sentido, alinha-se também aos dispositivos administrativos e normativos vigentes no país, como a Portaria SAS/MS nº 375, de 2009, e a própria Lei nº 12.401, de 2011, que estabelece que os documentos com caráter de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas devem ser elaborados a partir da metodologia do uso das melhores evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança das tecnologias em questão (BRASIL, 2011).

A definição do escopo geral das Diretrizes foi fruto das conferências realizadas pelo Comitê Gestor, em que todas as especificidades e os pontos controversos a respeito da formulação da questão-chave foram dirimidos em conjunto com a equipe de especialistas.

### 2.1 Etapas de desenvolvimento das diretrizes

Em abril de 2013, foi formado um Comitê Gestor composto por membros de diversas áreas do Ministério da Saúde e por dois membros externos, pertencentes à academia, com *expertise* em revisões sistemáticas e medicina baseada em evidências, com o objetivo de definir as linhas gerais do escopo e os métodos para a elaboração das *Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil*.

As estratégias de busca foram definidas a partir de questões-chave, que são perguntas contendo a seguinte informação: qual **p**opulação, **i**ntervenção tecnológica, **c**omparação tecnológica, **o**utcome (desfechos/resultados) e **s**tudy design (desenho de estudo) a ser avaliado. A estrutura da pergunta de pesquisa nesse formato é conhecida como pergunta **PICOS**. Foi priorizada a seleção de sínteses da literatura no formato de revisões sistemáticas.

Quando não foi localizada nenhuma revisão sistemática que respondesse à pergunta, partiu-se para a busca de estudos primários. Sempre que disponíveis, foram utilizados filtros validados para os desenhos de estudo definidos. Os conceitos centrais



de cada questão clínica foram representados por meio de palavras-chave delimitadas em discussões entre as equipes de bibliotecárias e especialistas, sendo incluídos vocabulário controlado – termos MeSH e DeCS<sup>3</sup> – e termos livres (LEFEBVRE; MANHEIMER; GLANVILLE, 2011). As bases de dados utilizadas foram: Medline, Lilacs (via BVS Prevenção e Controle do Câncer), Embase e Cochrane Library (incluindo pelo menos Revisões Sistemáticas da Cochrane, Dare e Central/Cochrane Central Register of Contolled Trials – CCTR)<sup>4</sup>. Não foram utilizadas fontes de “literatura cinzenta”, como anais de congressos e bases de dados específicas para protocolos de estudos. Por exemplo, os protocolos de revisão sistemática da Cochrane e Prospero<sup>5</sup> não foram utilizados.

Diretrizes clínicas realizadas por outras instituições não foram usadas como evidências, mas apenas como fontes complementares para localizar evidências (sínteses e estudos primários) relacionadas às diversas questões clínicas definidas.

As presentes Diretrizes serão atualizadas após dois anos de sua publicação.

A seleção das evidências recuperadas nas buscas foi feita pelos especialistas, por meio da avaliação dos resumos (*abstracts*) e dos títulos dos artigos. A seleção dos títulos e resumos foi realizada em duplas para garantir que cada referência fosse avaliada por dois especialistas de forma independente (cega). Nessa etapa, os títulos e resumos foram classificados como eliminados ou não eliminados. Os classificados como não eliminados foram recuperados na íntegra para uma avaliação mais detalhada e sua consequente inclusão ou exclusão como evidência para as Diretrizes. No caso de discordância entre a dupla de especialistas, um terceiro especialista da equipe foi convocado para classificar o artigo.

Os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos foram utilizados na seleção dos artigos relacionados às questões clínicas definidas. Esses critérios foram aplicados duas vezes: primeiramente no título e na análise dos resumos e, posteriormente, na fase de avaliação do artigo completo. Esse processo de dois estágios é semelhante ao usado na elaboração de revisões sistemáticas e foi projetado para minimizar os erros, ser eficiente, transparente e reprodutível. A seleção de cada artigo

---

<sup>3</sup> Mesh – *Medical Subject Headings*; Decs – *Descritores em Ciências da Saúde*.

<sup>4</sup> Medline – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; Lilacs – *Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde*; BVS – *Biblioteca virtual em saúde*; Embase – *Excerpta Medica dataBASE*; Dare – *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*.

<sup>5</sup> Prospero – *Prospective Register of Systematic reviews*.



completo seguiu os critérios de inclusão/exclusão de artigos previamente definidos no protocolo de revisão, seguindo o que ficou definido na PICOS de cada questão e no tipo de desenho de estudo definido como necessário para responder aquela questão. As referências enviadas por meio de consulta pública com vistas à mudança de recomendação foram avaliadas pelos mesmos critérios de elegibilidade pré-definidos com o mesmo método de revisão em trios. Os artigos oriundos da consulta pública estão identificados no apêndice relativo à seleção de artigos completos.

No final do processo de seleção, os artigos restantes tiveram sua qualidade criticamente avaliada, por meio do uso de critérios baseados em *checklists* de instrumentos como Prisma, Quadas, Stard e Consort<sup>6</sup>.

O corpo de evidências relativo a cada desfecho teve sua qualidade avaliada segundo os critérios do sistema GRADE e foi uma das bases para a elaboração das recomendações (Apêndice A). Artigos não recuperados nas buscas, mas que eram de conhecimento prévio dos especialistas convidados, foram tratados da mesma forma que artigos recuperados nas buscas previamente descritas, podendo ser ou não incluídos no corpo de evidências para determinada questão clínica (segundo PICOS). Por fim, as recomendações foram elaboradas segundo o sistema GRADE, com a classificação da qualidade das evidências e da força das recomendações das diretrizes clínicas (ATKINS et al., 2004), levando-se em conta não apenas a qualidade do corpo das evidências para cada desfecho, mas também o balanço entre riscos e benefícios da intervenção em questão.

## 2.2 Como ler essas recomendações

As diretrizes clínicas são consideradas como uma forma de fomentar boas práticas clínicas (THE AGREE COLLABORATION, 2003), desde que tenham sua qualidade assegurada. Embora elas auxiliem os profissionais envolvidos no cuidado, não devem substituir o julgamento médico, pois não serão capazes de contemplar todas as situações clínicas específicas. De acordo com alguns autores: “são escritas para melhorar a qualidade do cuidado, para melhorar a adequação do atendimento, para

---

<sup>6</sup> Prisma – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*; Quadas – *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*; Stard – *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*; Consort – *Consolidated Standards Of Reporting Trials*.



melhorar o custo-efetividade, e para servir como ferramentas educacionais” (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 1996; GROSS, 1998).

Na adesão e utilização de diretrizes clínicas, os profissionais de saúde devem considerar que uma boa prática em saúde não deve se basear, exclusivamente, na evidência científica. O uso judicioso das evidências deve considerar outros valores, como a experiência profissional e os valores da paciente. Existem várias questões a serem ponderadas no processo de tomada de decisão em busca do maior benefício e qualidade de vida (SACKET et al., 2003).

A qualidade das evidências está discriminada em quatro categorias: alta, moderada, baixa e muito baixa. Essas categorias são aplicadas a um conjunto de evidências sobre determinado desfecho de determinada questão-chave (PICOS) e não a estudos individuais. No contexto dessa publicação e de suas recomendações, a qualidade reflete a confiança da equipe elaboradora nas estimativas de efeito e a suficiência para apoiar uma recomendação particular (Quadro 1).

**Quadro 1.** Níveis de evidência pelo método GRADE

<b>Nível de evidências ( qualidade do corpo de evidências para cada desfecho)</b>	<b>Definição</b>	<b>Implicações</b>
<b>Alto</b>	Há muita confiança de que o verdadeiro efeito da intervenção (benefícios ou danos) é próximo daquele estimado pelas evidências disponíveis	É improvável que novos estudos ou futuros resultados de estudos existentes possam modificar a confiança na estimativa do efeito encontrado e nas recomendações atuais
<b>Moderado</b>	A confiança no efeito estimado (benefícios ou danos) pelas evidências disponíveis é moderada	Futuros estudos ou resultados de estudos existentes poderão modificar a confiança na estimativa do efeito atual
<b>Baixo</b>	A confiança no efeito estimado (benefícios ou danos) pelas evidências disponíveis é limitada	Futuros estudos, provavelmente, terão impactos importantes na confiança na estimativa de efeito e poderão alterar estimativas de efeito sobre danos e possíveis benefícios



<b>Muito baixo</b>	A confiança no efeito estimado (benefícios ou danos) pelas evidências disponíveis é muito pequena	Há importante grau de incerteza nos achados. Qualquer estimativa de efeito é incerta. Futuros estudos ou resultados de estudos existentes poderão modificar as recomendações atuais
--------------------	---	---

O balanço entre os resultados desejáveis e indesejáveis (possíveis benefícios e danos) e a aplicação de valores e preferências do paciente determinam a **direção da recomendação**, e esses fatores, juntamente com a qualidade das evidências, determinam a **força da recomendação**.

Assim, as recomendações são apresentadas como **favorável** ou **contrária** (direção) e **forte** ou **fraca** (força da recomendação). Embora seja desejável sempre apresentar uma recomendação (favorável ou contrária), é possível que, em alguma situação de grande incerteza sobre benefícios e danos, possa haver uma **ausência de recomendação** para determinada questão.

As recomendações fortes correspondem a situações em que os possíveis benefícios claramente se sobrepõem aos possíveis danos associados à intervenção em questão, ou nas quais os possíveis danos claramente se sobrepõem aos possíveis benefícios (no caso das recomendações contrárias).

As fracas correspondem a situações em que os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos associados à intervenção em questão, ou nas quais os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios (no caso das recomendações contrárias).

Situações em que o balanço entre riscos e benefícios é incerto, seja por causa de deficiências do corpo de evidências existente, seja pela existência real de magnitudes semelhantes entre riscos e benefícios, podem gerar recomendações fracas (favoráveis ou contrárias) ou, eventualmente, ausência de recomendações.

Nestas Diretrizes, o balanço entre possíveis danos e benefícios foi classificado de acordo com as seguintes situações:

1. Os possíveis danos claramente superam os possíveis benefícios.
2. Os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios.
3. O balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto.
4. Os possíveis benefícios e os danos provavelmente são semelhantes.



5. Os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos.

6. Os possíveis benefícios claramente superam os possíveis danos.

Com relação à direção das recomendações e à intervenção sanitária, as situações 1 e 2 geram recomendações contrárias, e as situações 5 e 6 geram recomendações favoráveis. As situações 3 e 4 podem resultar em ausência de recomendações.

Com relação à força de recomendação, as situações 5 e 2 geralmente resultam em recomendações fracas, e as situações 1 e 6 geram recomendações fortes. As situações 3 e 4 geralmente resultam recomendações fracas ou ausência de recomendações. Em algumas situações, as incertezas sobre possíveis benefícios e a certeza do aumento de danos são suficientes para realizar uma recomendação fortemente contrária à determinada intervenção (ANDREWS, 2013).

O Quadro 2, a seguir, detalha a interpretação de cada tipo de recomendação para cada público-alvo das diretrizes (gestores, profissionais de saúde e população).

**Quadro 2** — Interpretação dos graus de recomendação de acordo com o público-alvo

Público-alvo	Graus de recomendação			
	Favorável forte	Favorável fraca	Contrária fraca	Contrária forte
<b>Gestores</b>	A intervenção deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	A intervenção pode ser adotada como política de saúde em alguns contextos específicos, levando em consideração o balanço entre benefícios e danos de outras intervenções e as prioridades em saúde	A intervenção NÃO deve ser adotada como política de saúde. Contudo, em alguns contextos específicos, a intervenção pode ser submetida à debate	A intervenção NÃO deve ser adotada como política de saúde
<b>Profissionais de saúde</b>	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada	Diferentes escolhas serão apropriadas para cada pessoa e o processo de tomada de decisão compartilhada e informada deve dar maior peso aos valores e às preferências dos pacientes	Diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente e o processo de decisão compartilhada e informada deve dar maior peso aos valores e preferências dos pacientes	A maioria dos pacientes NÃO deve receber a intervenção recomendada
<b>População</b>	A maioria das pessoas quando bem informadas desejaria a intervenção, apenas uma minoria não desejaria	A maioria das pessoas, quando bem informadas, desejaria a intervenção, mas muitas não desejariam	A maioria das pessoas, quando bem informada, NÃO desejaria a intervenção, mas muitas desejariam	A maioria das pessoas, quando bem informada, NÃO desejaria a intervenção, apenas uma minoria desejaria



## REFERÊNCIAS

ATKINS, D. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, London, v. 328, n. 7454, p. 1490-1494, 2004.

ANDREWS, J. C. et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. **Journal of clinical epidemiology**, Oxford, v. 66, n. 7, p. 726-735, jul. 2013.

BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 abr. 2011. Seção 1, n. 81, p. 1-2.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **CDC Guidelines: improving the quality**. Atlanta: US Department of Health and Human Services, 1996.

GROSS, P. A. Practice guidelines for infectious diseases: rationale for a work in progress. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 26, n. 5, p. 1037-1041, 1998.

LEFEBVRE, C.; MANHEIMER, E.; GLANVILLE, J. Search for studies. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**: version 5.1.0. [London]: The Cochrane Collaboration, 2011. part 3. Disponível em: <[www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)>. Acesso em: 29 jul. 2015.

SACKET, D. L. et al. **Medicina baseada em evidências: prática e ensino**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

THE AGREE COLLABORATION. **Appraisal of guidelines research & evaluation**. London, 2003.



### **3 RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM POPULAÇÃO DE RISCO PADRÃO**

Esta parte do documento avalia diversas alternativas tecnológicas utilizadas para o rastreamento do câncer de mama em população de risco padrão – também chamado risco populacional – para o desenvolvimento desse câncer.

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

Estratégias de rastreamento de câncer para população de risco padrão, normalmente, baseiam-se em apenas dois critérios para definição de população-alvo: sexo (feminino) e faixa etária. Em geral, nas populações europeias ou da América do Norte, menos de 1% da população feminina é considerada de alto risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Não obstante, como já anunciado anteriormente, propostas de rastreamento para população de alto risco de desenvolvimento do câncer de mama não foram avaliadas nestas Diretrizes.

#### **3.1 Rastreamento com mamografia**

Intervenções sanitárias foram implantadas em todo o mundo durante o final do século XIX e meados do século XX, a fim de detectar precocemente e diminuir mortes por câncer de mama. Ainda que, até o final dos anos 1990 e início dos anos 2000, não houvesse queda nas taxas de mortalidade por câncer de mama, havia uma grande expectativa de que os avanços tecnológicos, principalmente após o final da Segunda Guerra Mundial, pudessem impactar na redução da mortalidade desse câncer (LERNER, 2001).



A descoberta da mamografia como um exame de detecção precoce do câncer de mama em meados do século XX e a implantação dos programas organizados de rastreamento do câncer de mama por meio dessa tecnologia propiciaram a disseminação da utilização da mamografia de rastreamento como uma intervenção essencial para a redução da mortalidade por câncer de mama.

O rastreamento do câncer de mama pela mamografia tem sido objeto de muita controvérsia e debate, apesar de ser uma das intervenções sanitárias mais estudadas em toda a história. Desde a descoberta dos raios X, no final do século XIX, e as primeiras tentativas de identificar o câncer de mama por meio de um exame radiológico, nas primeiras décadas do século XX, até as inovações tecnológicas entre os anos 1930 e 1960, diferentes métodos e técnicas para o diagnóstico radiológico do câncer de mama foram introduzidos e aprimorados até que surgissem os primeiros mamógrafos comercialmente viáveis nas décadas de 1960 e 1970 (LERNER, 2001; VAN STEEN; VAN TIGGELEN, 2007).

Em meados do século XX, nos Estados Unidos, como em muitos outros países desenvolvidos, a mortalidade por câncer de mama era alta, e intervenções, como o autoexame das mamas (AEM) pelas mulheres e o exame clínico das mamas (ECM) por profissionais de saúde, eram sistematicamente utilizadas para detectar tumores pequenos e de melhor prognóstico. Como a mamografia mostrou-se útil na identificação de tumores assintomáticos e impalpáveis, aos poucos, a de rastreamento foi ampliando seu papel na prática clínica. Nesse momento, a mamografia passou a ser considerada, pelos profissionais de saúde, como uma intervenção fundamental na detecção precoce do câncer de mama.

Ainda que na década de 1960, nos Estados Unidos, a mamografia tenha provocado um grande entusiasmo, era preciso confirmar seu valor na detecção precoce do câncer de mama. Na mesma época, métodos estatísticos sofisticados foram introduzidos para avaliar intervenções médicas diagnósticas ou terapêuticas. A ênfase do papel da mamografia na detecção precoce do câncer de mama e a importância de obter evidências consistentes motivou a realização de ensaios clínicos randomizados no intuito de analisar a eficácia da mamografia na detecção precoce desse câncer.

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. 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 rendas. 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 et al., 2012).

No entanto, 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; OLSEN, 2000; ELMORE; KRAMER, 2014; KALAGER; ADAMI; BRETTHAUER, 2014).

A seguir, são apresentados os resultados da revisão sistemática realizada sobre a eficácia do rastreamento mamográfico, seus malefícios, as evidências sobre os impactos da definição de população-alvo e da periodicidade do rastreamento.

### *3.1.1 Eficácia do rastreamento com mamografia: resultado da revisão sistemática*

Para estudar a eficácia do rastreamento com a mamografia na mortalidade por câncer de mama ou na mortalidade geral, foi realizado um processo sistemático de busca e seleção de revisões sistemáticas de ensaios clínicos. Ao final do processo seletivo, ficaram 14 artigos. Após isso, os especialistas envolvidos no trabalho sugeriram a inclusão de mais cinco artigos, oriundos das listas de referência dos artigos avaliados, publicados posteriormente à realização das buscas ou outros artigos de conhecimento prévio dos participantes. Esses artigos foram avaliados pelos mesmos critérios utilizados anteriormente e quatro deles foram selecionados, totalizando, no final, 18 artigos (os quadros de avaliação dos critérios de elegibilidade dos artigos completos e de avaliação da qualidade dos artigos selecionados podem ser conferidos nos Apêndices B e C, respectivamente).

Os artigos de Bjurstam e de Moss referiam-se a resultados de estudos primários (ensaios clínicos) e não foram considerados isoladamente na síntese de evidências para



fins de elaboração de recomendações (BJURSTAM et al., 1997; MOSS, 2005). O mesmo ocorreu com o artigo de Duffy *et al.* (2010) que, por ter utilizado apenas dados do ensaio clínico dos dois condados na Suécia, não representou uma síntese das evidências existentes.

O único artigo de estudo primário selecionado foi o que apresentava os resultados de 20 anos de seguimento dos dois ensaios clínicos canadenses (MILLER et al., 2014). Como os resultados do artigo foram publicados após a atualização de todas as revisões sistemáticas selecionadas, eles foram considerados isoladamente no corpo de evidências que embasou as recomendações contidas nestas Diretrizes.

A revisão sistemática elaborada por Harstall incluiu ensaios clínicos randomizados, metanálises e diretrizes clínicas publicadas até 1997 (HARSTALL, 2000). Como não foi localizada nova versão dessa revisão, ela foi avaliada como desatualizada em relação às outras revisões sistemáticas selecionadas. Considerando ainda a ausência de metanálise ou abordagem inovadora nas análises, o estudo não foi utilizado na síntese final de evidências para essas diretrizes.

Pace e Keating fizeram uma busca sistemática no Medline por ensaios clínicos randomizados, metanálises, revisões sistemáticas e estudos observacionais sobre a eficácia e os riscos do rastreamento mamográfico publicados entre 1960 e 19 de janeiro de 2014 (PACE; KEATING, 2014). Como o artigo utilizou as medidas de efeito de redução de mortalidade derivadas da revisão sistemática da *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) (NELSON et al., 2009a), seus resultados não foram considerados de forma independente dentro do corpo de evidências desta revisão sistemática.

A revisão sistemática de Gøtzsche e Olsen avaliou a qualidade da randomização dos ensaios clínicos de rastreamento mamográfico e identificou apenas dois com randomização adequada (GØTZSCHE; OLSEN, 2000). Esse foi um estudo pioneiro ao questionar a validade interna (risco de viés) de alguns dos mais importantes ensaios clínicos de rastreamento mamográfico e foi uma das bases para a revisão sistemática da Cochrane do ano seguinte (OLSEN; GØTZSCHE, 2001). Nas análises destas Diretrizes, os resultados desse artigo foram substituídos pelos apresentados na versão atualizada em 2014 dessa revisão Cochrane (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). O mesmo



ocorreu com a atualização de 2011 dessa revisão sistemática que, originalmente, fazia parte do conjunto de artigos selecionados (GØTZSCHE; NIELSEN, 2011).

Outra revisão sistemática selecionada e também elaborada por Gøtzsche teve como objetivo avaliar, por meio de metarregressão, a associação entre a capacidade do rastreamento mamográfico em reduzir o estágio no momento do diagnóstico e seu impacto na mortalidade por câncer de mama (GØTZSCHE; NIELSEN, 2011). A hipótese do autor era de que a discrepância dos resultados de diversos ensaios clínicos pudesse ser explicada pela diferente capacidade de cada programa de rastreamento em detectar casos de câncer de mama localizado e diminuir sua detecção tardia. Essa revisão sistemática não será usada diretamente no corpo de evidências destas Diretrizes, pois seu objetivo não foi sintetizar os benefícios e danos oriundos do rastreamento mamográfico.

Dois dos artigos selecionados tratavam da revisão sistemática e das recomendações de 2009 da USPSTF: um com resultados da revisão sistemática (NELSON et al., 2009a) e uma revisão sobre o racional teórico envolvido nas recomendações (GREGORY; SAWAYA, 2010). A publicação com os resultados completos da revisão sistemática de 2009 também foi utilizada de forma complementar na obtenção de informações para o corpo de evidências destas Diretrizes (NELSON et al., 2009b).

A revisão sistemática de Ringash e Canadian Task Force on Preventive Health Care (2001) foi elaborada para subsidiar a recomendação da *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (CTFPHC) sobre o rastreamento com mamografia em mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos, tendo suas recomendações atualizadas, em 2011, na publicação das novas diretrizes da CTFPHC para mulheres com risco padrão de desenvolvimento de câncer de mama com idades entre 40 e 74 anos (CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE, 2011). Portanto, nas análises destas Diretrizes, foram utilizados os resultados da última revisão da CTFPHC.

Leung *et al.* (2002) fizeram revisão sistemática e metanálise dos ensaios clínicos existentes e simularam a aplicação desses resultados nas mulheres chinesas de Hong Kong, considerando apenas mulheres com 50 anos ou mais.

Das revisões sistemáticas selecionadas, três deram enfoque a faixas etárias específicas e seus resultados foram utilizados nas análises sobre população-alvo do



rastreamento (PAESMANS et al., 2010; MAGNUS et al., 2011; ARMSTRONG et al., 2007).

Em suma, seis revisões sistemáticas contribuíram com resultados para avaliação da eficácia do rastreamento mamográfico para estas Diretrizes: Leung *et al.* (2002); Gøtzsche e Jørgensen (2014); NELSON *et al.* (2009a); Canadian Task Force on Preventive Health Care (2011); Paesmans *et al.* (2010); Magnus *et al.* (2011); e Armstrong *et al.* (2007). Adicionalmente, foram considerados ainda dois ensaios clínicos canadenses com os resultados de 25 anos de seguimento, *Canadian National Breast Screening Study 1 e 2* (CNBSS-1 e 2) (MILLER et al., 2014).

Dos 14 ensaios clínicos de rastreamento mamográfico com resultados publicados, três não foram incluídos em nenhuma das metanálises avaliadas, em função de inadequações nos critérios de elegibilidade (*Singapore Breast Screening Project*, *Multiphasic checkup evaluation study* e *Malmö preventive project*) (NG et al., 1998; DALES; FRIEDMAN; COLLEN, 1979; BERGLUND et al., 2000). Em algumas análises de revisões sistemáticas, os dois ensaios clínicos canadenses (CNBSS-1 e 2) são considerados como um mesmo estudo, assim como os dois ensaios clínicos de Malmö (*Malmö Mammographic Screening Trial I e II – MMST I e II*) e os ensaios dos dois condados suecos (*Two-County trial*). O quadro abaixo apresenta algumas características dos ensaios clínicos incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas.

### Quadro 3 — 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

Fonte: Fitzpatrick-Lewis et al. (2011), Gøtzsche e Jørgensen (2014); Leung et al. (2002); Nelson (2009b).

Legenda: MMG: mamografia; ECM: exame clínico da mama; AEM: autoexame das mamas.



No ensaio clínico dos dois condados suecos, o ensino do rastreamento com autoexame das mamas foi oferecido por ser considerado parte dos cuidados padronizados na época em que o estudo foi feito. É provável que isso tenha ocorrido também nos outros ensaios clínicos suecos, mas não há documentação que confirme tal hipótese (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). Portanto, provavelmente, o único ensaio clínico de rastreamento mamográfico em que o grupo de intervenção não recebeu ECM ou AEM foi o *UK age trial*.

Em todos os ensaios clínicos apresentados no quadro acima, o grupo controle recebeu o cuidado padrão (NELSON, 2009b). No caso dos ensaios clínicos canadenses, as mulheres do grupo controle também receberam instruções sobre o autoexame das mamas e rastreamento com exame clínico das mamas (MILLER et al., 2014).

De forma geral, nos ensaios clínicos considerados, os três problemas de validade 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 (CNBSS I e II, Malmö I e *UK age trial*); cinco como de randomização subótima ou quase randomizados (MMST II, Göteborg, HIP, Stockholm e Two-County); e um como de randomização inadequada (Edinburgh). 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 (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014; NELSON et al., 2009b; CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE, 2011).

#### 3.1.1.1 Eficácia na redução da mortalidade geral e da mortalidade por câncer de mama

As metanálises da CTFPHC e da Cochrane não encontraram resultados estatisticamente significativos de redução da mortalidade geral em nenhuma das faixas



etárias estudadas nos ensaios clínicos (FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011; GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). As medidas de efeito encontradas e seus intervalos de confiança podem ser verificados na tabela sumário de resultados presente no Apêndice D. As outras revisões sistemáticas selecionadas não avaliaram esse desfecho (LEUNG et al., 2002; PACE; KEATING, 2014; NELSON et al., 2009a).

O resultado conjunto dos dois ensaios clínicos canadenses, publicados em 2014, após 25 anos de seguimento, mostrou um aumento não significativo (RR 1,02; IC 95%: 0,98 - 1,06) da mortalidade geral no grupo submetido ao rastreamento mamográfico (MILLER et al., 2014).

Na metanálise realizada pelos pesquisadores da Cochrane, na qual os ensaios clínicos de randomização adequada e subótima foram considerados em conjunto, o resultado de 19% de redução na mortalidade por câncer de mama com o rastreamento mamográfico, em 13 anos de seguimento, foi estatisticamente significativo (RR 0,81; IC 95%: 0,74 - 0,87). Esse resultado foi muito semelhante ao apresentado na metanálise da CTFPHC em um seguimento mediano de 11,4 anos (CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE, 2011). No entanto, tanto na revisão sistemática da CTFPHC quanto na da Cochrane, quando as análises foram restritas apenas aos estudos verdadeiramente randomizados, não houve redução significativa da mortalidade por câncer de mama em nenhuma faixa etária (FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011; GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). Segundo os autores da revisão Cochrane, o efeito real da redução da mortalidade por câncer de mama seria menor do que o resultado da metanálise apresentada, variando entre 10% e 15%.

A revisão da USPSTF apresentou apenas resultados estratificados por faixa etária, que serão apresentados mais adiante nos resultados sobre população-alvo (NELSON et al., 2009a).

O resultado da metanálise feita por Leung *et al.* (2002), incluindo também o ensaio de Edimburgo e com menos tempo de seguimento, foi semelhante aos apresentados acima, ou seja, houve uma diminuição de 20% na mortalidade (RR 0,80; IC 95%: 0,71 - 0,90).

O resultado de 25 anos de seguimento dos dois ensaios clínicos canadenses incluiu mulheres de 40 a 59 anos e não evidenciou diferença significativa da



mortalidade por câncer de mama entre os grupos de intervenção (RR 0,99; IC 95%: 0,88 - 1,12) (MILLER et al., 2014).

### 3.1.1.2 Discussão da eficácia

Na avaliação da eficácia do rastreamento do câncer de mama, desfechos clássicos, como tempo de sobrevida e distribuição de estadiamento, não são válidos em virtude de serem suscetíveis à existência de sobrediagnóstico e dos vieses de tempo de antecipação e de tempo de duração. A falta de validade (risco de viés) 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.

O câncer de mama é uma doença heterogênea, com ampla variação de comportamento biológico, diferentes taxas de crescimento e potencial metastático distinto (HARSTALL, 2000). 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. Portanto, 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; FRANKEL, 2011). Esse fenômeno é explicado pela ausência de benefício real da antecipação da detecção do câncer ou pela existência de sobrediagnóstico.

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). 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.

No entanto, 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 a metanálise de diversos ensaios clínicos conseguiu identificar um impacto significativo na mortalidade geral. Uma das causas para esse fenômeno deve ser o aumento de mortalidade associada ao rastreamento. Contudo, como a mortalidade por câncer de mama corresponde a menos de 5% de todas as causas de morte nas mulheres estudadas, é provável que os ensaios clínicos existentes não fossem capazes de detectar um impacto, mesmo se ele existisse (GØTZSCHE; OLSEN, 2000; FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011).

Na ausência de informações conclusivas sobre o desfecho ideal, 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).

É possível que a realização de rastreamento com AEM e ECM tenha diminuído o efeito do rastreamento mamográfico em alguns ensaios clínicos. Contudo as evidências existentes indicam que essa diminuição seria, provavelmente, muito pequena (GØTZSCHE; OLSEN, 2000).

Recentes 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; WELCH, 2012).

É importante considerar ainda que a efetividade do rastreamento do câncer de mama em populações com baixa prevalência desse câncer é inferior à eficácia demonstrada nos ensaios clínicos. Todos os ensaios clínicos considerados nas metanálises discutidas acima foram realizados em países onde a prevalência de câncer de mama é elevada, diferente do que ocorre em parte da população brasileira, especialmente a que reside em regiões menos desenvolvidas do país. A realização de rastreamento em populações de baixa prevalência diminui o efeito do rastreamento e aumenta a possibilidade de danos, conforme será discutido posteriormente.

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*) e aos avanços da terapia adjuvante (JATOI, 2011). 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 et al., 2005). Um estudo australiano estimou que, 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). A efetividade do rastreamento pode ser diminuída dependendo da qualidade do rastreamento, do acesso, da confirmação diagnóstica e do tratamento dos casos confirmados de câncer de mama.

Em suma, existe evidência de moderada qualidade sobre a eficácia do rastreamento mamográfico na redução da mortalidade por câncer de mama. Contudo esse efeito é pequeno, com redução do risco absoluto em torno de 0,05%. Atualmente, o efeito deve ser ainda menor, mesmo que as condições ideais de rastreamento, a confirmação diagnóstica e o tratamento sejam garantidos. Adicionalmente, como não existe evidência de efeito na redução da mortalidade geral, é essencial que esses possíveis benefícios sejam comparados aos danos associados ao rastreamento, para que o benefício líquido dessa intervenção seja avaliado.



### 3.1.2 Riscos à saúde associados ao rastreamento com mamografia: resultado da revisão sistemática

Além de todos os estudos selecionados para avaliação da eficácia do rastreamento com mamografia, uma revisão sistemática específica sobre consequências dos resultados falso-positivos também foi selecionada para avaliação dos danos do rastreamento mamográfico (BREWER; SALZ; LILLIE, 2007). Adicionalmente, mais cinco estudos relativos aos danos do rastreamento foram indicados pelos especialistas e quatro deles foram selecionados, após avaliação cega dos critérios de elegibilidade feita por mais dois revisores. Abaixo, serão descritos os resultados separadamente para cada um dos tipos de danos considerados: resultados falso-positivos; indução de câncer de mama pela radiação; morte por cânceres radioinduzidos; magnitude do sobrediagnóstico e do sobretratamento e de danos a eles associados.

#### 3.1.2.1 Resultados falso-positivos

Pelos dados do *Breast Cancer Surveillance Consortium*, a probabilidade cumulativa de resultados falso-positivos, após dez episódios de rastreamento mamográfico, gira em torno de 58% a 77% (FITZPATRICK-LEWIS 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, 2014). A proporção de resultados falso-positivos depende ainda da prevalência do câncer de mama na população rastreada.

A revisão sistemática de Brewer, Salz e Lillie (2007) abordou os efeitos psicológicos de longo prazo associados aos resultados falso-positivos no rastreamento mamográfico. Os impactos psicológicos desses resultados podem persistir por anos, mesmo após o diagnóstico de câncer ser descartado (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). Nos Estados Unidos, 19% das mulheres realizam biópsias após dez mamografias de rastreamento (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). Nenhum dos estudos selecionados avaliou os danos associados ao excesso de exames de confirmação diagnóstica associados aos resultados falso-positivos no rastreamento.



### 3.1.2.2 Indução de câncer de mama pela radiação e morte por cânceres radioinduzidos

Nenhum ensaio clínico mediu diretamente a associação entre o rastreamento mamográfico e a indução de câncer pela radiação (FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011). Os dados disponíveis são extrapolações a partir de exposições agudas a doses mais altas de radiação ionizante (HENDRICK, 2010).

A revisão sistemática da CTFPHC citou apenas uma referência sobre esse desfecho (HENDRICK, 2010). Segundo o estudo citado, o risco de câncer radioinduzido é maior quando as mamografias são realizadas em mulheres mais jovens. Conforme esse estudo, 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, 2010).

A revisão da USPSTF discutiu o tema, mas não apresentou estimativas de valores para esses desfechos (NELSON et al., 2009a), e as outras revisões sistemáticas selecionadas não abordaram esse tema (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014; LEUNG et al. 2002; PACE; KEATING, 2014).

### 3.1.2.3 Sobrediagnóstico e sobretratamento

Para avaliação da magnitude do sobrediagnóstico e do sobretratamento, os resultados advindos de metanálises de ensaios clínicos randomizados foram priorizados.

Os resultados dos ensaios clínicos canadenses, publicados em 2014, também foram considerados individualmente, por não terem sido incluídos em nenhuma das metanálises selecionadas. Após 25 anos de seguimento, 50% dos casos de câncer invasivo impalpável, detectados apenas na mamografia de rastreamento, foram considerados sobrediagnóstico. Esse número sobe para 72% quando os casos de carcinoma *in situ* são incluídos nas análises (MILLER et al., 2014; BREAST CANCER ACTION, 2014).

A revisão da USPSTF utilizou os resultados de uma revisão dos ensaios clínicos publicada em 2005 para estimar a magnitude do sobrediagnóstico associada ao rastreamento (MOSS, 2005). O estudo limitou-se a apresentar os resultados disponíveis dos ensaios clínicos na época e não produziu uma medida síntese desses resultados. Na época da publicação do artigo, o ensaio de Malmö ainda estava em andamento e,



segundo os autores, os ensaios canadenses eram os mais informativos de todos os incluídos, ainda que, na época, apenas 13 anos de seguimento tivessem sido publicados. Por apresentar dados desatualizados dos ensaios clínicos, os resultados desse estudo não serão considerados em separado para fins de recomendações. A USPSTF utilizou ainda dados não oriundos de ensaios clínicos, que também não foram considerados na síntese de evidências.

A revisão sistemática de Leung *et al.* (2002) não contemplou questões de sobrediagnóstico e sobretratamento.

A revisão sistemática da CTFPHC a respeito do sobrediagnóstico e do sobretratamento selecionou os resultados de uma versão antiga da revisão Cochrane e resultados de metanálises de estudos observacionais ou com inclusão parcial dos ensaios clínicos potencialmente elegíveis (FITZPATRICK-LEWIS *et al.*, 2011). Portanto os resultados apresentados na revisão da CTFPHC não foram considerados individualmente na síntese de evidências sobre esse tema.

Segundo a revisão sistemática da Cochrane, baseada nas informações dos ensaios clínicos que não introduziram rastreamento mamográfico no grupo controle na vigência do estudo, esse rastreamento gera um excesso de 30% de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de mama (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). Os autores estimaram que, em termos absolutos, há um excesso de dez casos de mulheres diagnosticadas com câncer de mama e tratadas, a cada 2 mil mulheres convidadas para o rastreamento ao longo de dez anos. O aumento de cirurgias de mama no grupo rastreado (incluindo mastectomia e cirurgias conservadoras) foi cerca de 30% (RR 1,31; IC 95%: 1,22 - 1,42) quando comparado às mulheres não rastreadas, mesmo sem considerar, provavelmente, as reoperações, uma vez que o excesso de cirurgias foi semelhante ao número de excesso de diagnóstico. Esse percentual de sobretratamento foi ainda maior nos ensaios com randomização subótima, chegando a mais de 40% (RR 1,42; IC 95%: 1,26 - 1,61) se analisado apenas o período anterior à introdução de rastreamento no grupo controle (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014).

Os resultados dos ensaios clínicos demonstram ainda que o sobretratamento não pode ser explicado por um excesso inicial de cânceres detectados no rastreamento, na medida em que o excesso de cirurgias persiste após vários anos de seguimento (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). Mesmo após a exclusão das cirurgias



conservadoras das análises, houve aumento das mastectomias na metanálise de ensaios clínicos. Nos ensaios com randomização adequada, o aumento de mastectomias foi de 20% (IC 95%: 1,08 - 1,32) e, nos ensaios com randomização subótima, o aumento foi de 21% (IC 95%: 1,06 - 1,38) na revisão sistemática da Cochrane (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014).

Assim como ocorreu com o excesso de cirurgias, os resultados dos ensaios clínicos indicaram um aumento estatisticamente significativo de mulheres tratadas com radioterapia nos grupos submetidos ao rastreamento mamográfico (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). Esse aumento foi de 24% (IC 95%: 1,04 - 1,49) após nove anos de seguimento no ensaio de Malmö e de 40% (IC 95%: 1,17 - 1,69) no ensaio de Kopparberg, antes do rastreamento ser oferecido ao grupo controle (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014).

Não foi observado excesso de hormonioterapia adjuvante no grupo rastreado entre as revisões sistemáticas selecionadas, o que pode ser explicado pela insuficiência de informações sobre o tema nos ensaios clínicos (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014).

Nenhum dos estudos selecionados avaliou os danos associados ao sobrediagnóstico e ao sobretratamento, como impactos negativos na qualidade de vida ou na sobrevida, que seriam os desfechos ideais para avaliar o balanço entre riscos e benefícios do rastreamento.

#### 3.1.2.4 Discussão dos riscos à saúde

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. Nos Estados Unidos, o número de casos de carcinoma ductal *in situ* em 1992 era 200% maior do que em 1983, antes da disseminação do rastreamento mamográfico (LEUNG et al., 2002).

Nos ensaios clínicos canadenses, após 25 anos de seguimento, 50% dos casos de câncer invasivo detectados apenas na mamografia de rastreamento foram considerados sobrediagnóstico, e essa proporção sobe para 72% quando os casos de carcinoma *in situ* são incluídos nas análises (MILLER et al., 2014; BREAST CANCER ACTION, 2014). 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 já que, em geral, utilizaram periodicidade maior do que a anual, permitiram diversas formas de rastreamento nos grupos controle e usaram técnicas de rastreamento menos sensíveis do que as contemporâneas (PACE; KEATING, 2014). 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, em mulheres com 40 anos ou mais, corresponderam ao sobrediagnóstico (BLEYER; WELCH, 2012). Essa proporção provavelmente seria superior à encontrada nos ensaios clínicos canadenses se os pesquisadores tivessem considerado apenas os cânceres diagnosticados pelo rastreamento (MILLER et al., 2014).

Os resultados de seguimento de 15 anos do ensaio clínico de Malmö indicam um sobrediagnóstico de 10% em mulheres com idades entre 55 e 69 anos (ZACKRISSON et al., 2006). No entanto, esse percentual de casos de sobrediagnóstico é subestimado, assim como em outros ensaios clínicos, em função da contaminação do grupo controle, ou seja, rastreamento mamográfico realizado nesse grupo (ZACKRISSON et al., 2006; GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014).

Uma das justificativas comumente usadas para a defesa do rastreamento mamográfico é a possibilidade de evitar mastectomias. No entanto, em função do sobrediagnóstico, os dados dos ensaios clínicos revelam um importante aumento de cirurgias mamárias com o rastreamento. Como, nesses ensaios clínicos, os grupos controle em geral recebiam também alguma forma de rastreamento com ECM, AEM, ou até mesmo mamografia antes do término do estudo, é provável que o sobretratamento seja ainda maior do que o relatado. É possível também que o aumento de cirurgias com o rastreamento mamográfico seja maior atualmente, em função da crescente sensibilidade das práticas de rastreamento nas últimas décadas.

Ao contrário do que se esperava inicialmente, esse excesso de cirurgias nos ensaios clínicos não representou apenas a antecipação do diagnóstico, uma vez que persistiu após muitos anos de seguimento (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014; MILLER et al., 2014). O excesso de cirurgias mamárias ultrapassa as medidas de sobretratamento nas metanálises de ensaios clínicos apresentadas anteriormente e o excesso de mastectomias com rastreamento mamográfico é de aproximadamente 20% (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014).



O excesso de cirurgias está certamente associado a danos desnecessários à saúde das mulheres. Em uma série de 1.160 mulheres submetidas à mastectomia em 14 hospitais universitários e quatro centros comunitários nos Estados Unidos, a mortalidade em até 30 dias de pós-operatório foi de 0,24% (EL-TAMER et al., 2007). A mastectomia também está associada a outras complicações raras de longo prazo, mas potencialmente fatais (WIERZBICKA-HAINAUT; GUILLET, 2010).

Da mesma forma, o excesso de radioterapia associado ao sobrediagnóstico também pode resultar em mortes adicionais que não ocorreriam sem o rastreamento. Em uma metanálise sobre os efeitos da radioterapia, foi detectado um excesso de 27% na mortalidade por doenças cardíacas e de 78% na mortalidade por câncer de pulmão (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014).

Assim como o sobrediagnóstico e o sobretratamento, os resultados falso-positivos também são muito frequentes no rastreamento mamográfico e superam em muito a provável magnitude do efeito dessa intervenção na mortalidade por câncer de mama. Os autores da revisão Cochrane estimaram que, a cada 2 mil mulheres convidadas para o rastreamento mamográfico durante 10 anos, uma teria a vida prolongada, 10 mulheres saudáveis sofreriam com o sobrediagnóstico e sobretratamento e 200 sofreriam danos psicológicos importantes em função de resultados falso-positivos (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). Mesmo com tais informações, persistem algumas lacunas na avaliação do balanço entre riscos e possíveis benefícios do rastreamento, uma vez que os estudos selecionados não detalharam suficientemente a magnitude das complicações associadas ao excesso de investigação diagnóstica, que seriam os desfechos ideais para se estimar os danos do rastreamento.

A indução de câncer pela radiação é outra causa de morbidade e mortalidade associada ao rastreamento. Embora a possibilidade de indução de câncer seja pequena, ela deve ser considerada no balanço entre riscos e benefícios do rastreamento, em face da pequena magnitude da eficácia dessa intervenção (BERRINGTON DE GONZÁLEZ; REEVES, 2005). 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.

Os danos mais importantes associados ao rastreamento mamográfico advêm do sobretratamento dos cânceres sobrediagnosticados. No entanto, não foi possível, na presente revisão sistemática, identificar com precisão qual seria a magnitude desses danos. Essa dificuldade é compreensível, em função da impossibilidade de se identificar individualmente as vítimas do sobrediagnóstico e pela dificuldade de se determinar a associação causal entre o tratamento oncológico realizado e algumas de suas possíveis complicações.

As análises aqui apresentadas não incluíram alguns dos reconhecidos danos à qualidade de vida associados ao rastreamento. Estima-se, por exemplo, que metade do total de mulheres sobrediagnosticadas sofrerá com dor crônica por toda a vida em função do sobretratamento (GÖTZSCHE; JØRGENSEN, 2014).

Os danos associados ao rastreamento são maiores do que se pensava no passado e podem superar, ou ao menos diminuir, o potencial benefício associado a essa prática, tanto do ponto de vista de perda de qualidade de vida quanto da ocorrência de mortes desnecessárias. Como os danos associados a essa intervenção diferem de acordo com a idade das mulheres, a duração do rastreamento e sua periodicidade, a discussão sobre o balanço entre riscos e benefícios precisa considerar também fatores como população-alvo e intervalo entre as rodadas de rastreamento.

### *3.1.3 Rastreamento com mamografia e faixa etária: resultado da revisão sistemática*

Todas as revisões sistemáticas selecionadas para avaliação da eficácia do rastreamento com mamografia, assim como todos os estudos sobre danos do rastreamento selecionados foram considerados na avaliação da população-alvo. Três das revisões sistemáticas selecionadas deram enfoque a faixas etárias específicas (PAESMANS et al., 2010; MAGNUS et al., 2011; ARMSTRONG et al., 2007). Todos os estudos selecionados para avaliação dos danos do rastreamento também foram avaliados em busca de resultados estratificados por faixas etárias.



### 3.1.3.1 Eficácia do rastreamento e faixa etária

Conforme já descrito nas duas metanálises que avaliaram o efeito do rastreamento mamográfico na mortalidade geral (FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011; GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014), os ensaios clínicos não encontraram resultados estatisticamente significativos em nenhuma das faixas etárias estudadas.

Já o efeito do rastreamento na mortalidade por câncer de mama foi identificado em diversas metanálises para várias faixas etárias, dependendo dos estudos incluídos e do seu tempo de seguimento.

Segundo a revisão da USPSTF, o número de mulheres que seria necessário convidar para o rastreamento a fim de evitar uma morte por câncer de mama nas faixas etárias de 39 a 49 anos, de 50 a 59 anos e de 60 a 69 anos seria de 1.904, 1.339 e 377, respectivamente (NELSON et al., 2009a). A faixa etária de 39 a 49 anos foi a mais estudada, e o total de rodadas de rastreamento para obtenção do resultado estaria entre duas e nove rodadas, enquanto o tempo de seguimento entre 11 e 20 anos. Sobre o rastreamento mamográfico na faixa etária de 70 a 74 anos, apenas um dos ensaios clínicos indicou um aumento não significativo (RR 1,12; IC 95%: 0,73 - 1,72) na mortalidade por câncer de mama (NELSON et al., 2009a; GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). As medidas de efeito apresentadas no artigo de Pace e Keating (2014) são as mesmas da revisão sistemática da USPSTF (NELSON et al., 2009a).

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, apenas dois foram desenhados especificamente para mulheres com menos de 50 anos (CNBSS-1 e *UK Age Trial*) e não conseguiram demonstrar a eficácia do rastreamento nessa faixa etária. As metanálises com os resultados de sete anos de seguimento também não. Contudo um efeito estatisticamente significativo (RR 0,80; IC 95%: 0,64 - 0,98) foi identificado na metanálise com 13 anos de seguimento incluindo os ensaios com randomização subótima.

A revisão de Paesmans *et al.* (2010) visou a análise da eficácia do rastreamento em mulheres com 60 anos ou mais, por meio da avaliação dos resultados de ensaios clínicos e metanálises preexistentes. Segundo essa revisão, apenas seis dos 11 ensaios



clínicos randomizados considerados recrutaram mulheres com mais de 60 anos. Apenas um desses seis ensaios clínicos foi considerado como de boa qualidade pelos autores – o estudo de Malmö I – e um deles, o de Edimburgo, foi considerado enviesado (PAESMANS et al., 2010). Os autores apontam também que existe apenas um ensaio clínico randomizado de menor qualidade para mulheres com mais de 69 anos e nenhum ensaio para mulheres com mais de 74 anos. As análises de subgrupo do estudo de Malmö indicaram que o rastreamento aumentou em 29% a mortalidade em mulheres com menos de 55 anos e diminuiu em 21% a mortalidade em mulheres com 55 anos ou mais, ambos resultados sem significância estatística.

A revisão sistemática de Magnus et al. (2011) focou especificamente na faixa etária de 39 a 49 anos. Nenhum dos nove ensaios clínicos realizados nessa faixa etária demonstrou eficácia significativa do rastreamento na redução da mortalidade por câncer de mama. Os autores avaliaram a qualidade dos ensaios clínicos disponíveis e concluíram que o ensaio clínico canadense e o *UK Age Trial* foram os de melhor qualidade. Concluíram também que o estudo dos dois condados suecos foi o de pior qualidade em função da ausência de descrição adequada dos procedimentos de randomização e cegamento, do desequilíbrio entre as características biológicas dos grupos de intervenção, da ausência de informações sobre perdas de seguimento e dos métodos estatísticos (MAGNUS et al., 2011). Excluindo o resultado desse estudo, o resultado da metanálise dos sete ensaios restantes resultou em uma eficácia de 17% (RR 0,83; IC 95% 0,72 - 0,97). Ao contrário das outras metanálises discutidas anteriormente, essa incluiu os dados do ensaio de Edimburgo.

A revisão sistemática do *American College of Physicians* também focou na faixa etária de 40 a 49 anos (ARMSTRONG et al., 2007). Segundo essa revisão, a redução relativa da mortalidade nos ensaios clínicos ficaria em torno de 7% a 23%. No entanto, segundo os autores, a redução absoluta seria menor nessa faixa etária e o aumento absoluto dos danos seria maior quando comparados ao rastreamento de mulheres mais velhas (ARMSTRONG et al., 2007).

Na revisão sistemática da Cochrane, não houve redução significativa da mortalidade por câncer de mama em nenhuma faixa etária, quando somente os estudos com randomização adequada foram incluídos nas metanálises (GÖTZSCHE; JØRGENSEN, 2014). Com a inclusão de estudos com randomização subótima, a



redução da mortalidade, em sete anos de seguimento, só foi significativa na faixa etária de 50 anos ou mais. Em 13 anos de seguimento e com inclusão de estudos com randomização subótima, a redução da mortalidade foi significativa nos dois subgrupos etários estudados, sendo maior no grupo de mulheres com 50 anos ou mais (30% contra 20% na estimativa pontual para o subgrupo com menos de 50 anos).

Existe ainda um ensaio clínico de rastreamento mamográfico em curso no Reino Unido, com previsão de término para 2026. O objetivo desse estudo é avaliar o impacto da extensão da população-alvo do rastreamento no National Health Service (NHS) para as faixas etárias de 47 a 49 anos e de 71 a 73 anos (GÖTZSCHE; JØRGENSEN, 2014).

### 3.1.3.2 Danos do rastreamento e faixa etária

#### *Indução de câncer de mama pela radiação e morte por cânceres radioinduzidos*

O risco de câncer radioinduzido é maior quando as mamografias são realizadas em mulheres mais jovens, como na faixa etária de 40 anos ou menos (NELSON et al., 2009a, 2009b; HENDRICK, 2010; ARMSTRONG et al., 2007). A revisão sistemática da CTFPHC citou apenas uma referência sobre indução de câncer pela radiação (HENDRICK, 2010). Segundo esse estudo, 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. 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, 2010). 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, 2010).



Em um estudo de simulação baseado 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 et al., 1998). Se o rastreamento fosse iniciado aos 40 anos, esse número subiria para 79 por 100 mil, mesmo que a periodicidade bienal fosse mantida (BEEMSTERBOER et al., 1998).

O número estimado de mortes por câncer radioinduzido associado ao rastreamento trienal, em um estudo de 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; REEVES, 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; REEVES, 2005).

Em um estudo mais antigo de simulação, o número estimado de mortes por câncer radioinduzido no rastreamento para a faixa etária de 40 a 49 anos foi consideravelmente menor do que nos estudos apresentados acima (oito mortes por 100 mil mulheres rastreadas) (FEIG; HENDRICK, 1997).

Em outro estudo de 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; MAINPRIZE, 2011). Segundo esse estudo, 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; MAINPRIZE, 2011).

#### *Resultados falso-positivos no rastreamento*

Conforme os dados do *Breast Cancer Surveillance Consortium* (BCSC), consolidados na revisão da USPSTF em uma única rodada de rastreamento, o número de resultados falso-positivos por 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 et al., 2009a). Os autores dessa revisão comentam que os resultados do BCSC devem estar subestimados. Dados mais recentes do BCSC 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).

Na revisão da CTFPHC, foi estimado que, para cada vida prolongada em quatro rodadas de rastreamento, em mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos, 2.108 precisariam ser rastreadas, 690 receberiam resultados falso-positivos e 75 seriam biopsiadas desnecessariamente. Para mulheres na faixa etária de 50 a 59 anos, esses números seriam, respectivamente, de 721, 204 e 26; e, na faixa etária de 60 a 69 anos, seriam de 451, 96 e 11 (FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011).

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 et al., 2007). No estudo, 89% dos resultados falso-positivos resultaram em exames de imagem adicionais e 20% em biópsias adicionais (ARMSTRONG et al., 2007).

#### *Sobrediagnóstico e sobretratamento*

Uma revisão sistemática elaborada sobre rastreamento na faixa etária de 40 a 49 anos não identificou resultados de sobrediagnóstico nesse grupo (ARMSTRONG et al., 2007). Segundo o estudo, mais de 25% dos casos de câncer diagnosticados em mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos foram carcinoma ductal *in situ* e, nos Estados Unidos, 28% das mulheres com esse diagnóstico foram tratadas com mastectomia e 52% das que foram submetidas a cirurgias conservadoras recebiam também radioterapia (ARMSTRONG et al., 2007).

As outras revisões sistemáticas selecionadas não avaliaram a ocorrência de sobrediagnóstico associada a faixas etárias específicas. Os resultados de 25 ensaios clínicos canadenses foram publicados em conjunto e não foi possível identificar a ocorrência de sobrediagnóstico de acordo com as faixas etárias estudadas (MILLER et al., 2014).



### 3.1.3.3 Discussão do rastreamento e faixa etária

Mesmo que a faixa etária de 40 a 49 anos tenha sido a mais bem representada nos ensaios clínicos, a redução da mortalidade em mulheres nessa idade apresentou uma significância limítrofe (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2014), indicando não só um menor efeito, como também maior incerteza sobre a real existência desse efeito. A redução da mortalidade por câncer de mama identificada nas metanálises de ensaios clínicos é menor para as mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos em comparação com mulheres com mais de 50 anos. Além disso, o intervalo entre o início do rastreio mamográfico e o aparecimento de qualquer redução significativa na mortalidade é, consideravelmente, mais longo para as mulheres mais jovens (HARSTALL, 2000). Como, nas metanálises selecionadas, os efeitos de redução de mortalidade só começam a aparecer após 13 anos de seguimento, e, como quase todos os ensaios incluíram rastreamento após os 50 anos, é possível que parte do efeito observado seja em função do rastreamento acima dos 50 anos. Essa possibilidade é fortalecida pelo fato de o efeito na faixa etária de 50 a 69 anos surgir mais precocemente.

Diversos fatores explicam o menor efeito do rastreamento em mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos: a menor incidência de câncer de mama nessa faixa etária; a menor sensibilidade da mamografia em mamas densas; e a existência de, proporcionalmente, mais casos de câncer com comportamento agressivo, os quais se manifestam como câncer de intervalo e diminuem a efetividade do rastreamento (FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011).

Em contrapartida, o rastreamento na faixa etária de 40 a 49 anos apresenta maior proporção de resultados falso-positivos, excesso de exames de imagem e excesso de biópsias com suas possíveis complicações. Mulheres nessa faixa etária apresentam ainda um maior risco de câncer radioinduzido pelo rastreamento mamográfico. O número necessário de mulheres convidadas para o rastreamento é mais de cinco vezes maior na faixa etária de 40 a 49 anos do que na faixa etária de 60 a 69 anos para se obter o mesmo benefício (NELSON et al., 2009a). Isso resulta em um número maior de mulheres expostas aos diversos riscos associados ao rastreamento mamográfico, incluindo o risco de morte por causas associadas ao rastreamento. Ademais, como o rastreamento na faixa dos 40 aos 49 anos não se propõe a substituir o rastreamento a



partir dos 50 anos, devem ser considerados ainda os danos cumulativos de 30 ou mais anos de rastreamento – caso o rastreamento nessa faixa etária fosse indicado – incluindo o aumento de sobrediagnóstico e sobretratamento. Alguns autores estimam que seria necessário pelo menos uma redução anual de 20% na mortalidade por câncer de mama para que os benefícios de se iniciar o rastreamento aos 40 anos superassem os riscos associados à indução de câncer pela radiação, mesmo sem considerar os outros riscos associados ao rastreamento (BERRINGTON DE GONZÁLEZ; REEVES, 2005).

Na faixa etária de 50 a 59 anos, a redução absoluta do risco de morte por câncer de mama é maior do que na faixa etária de 40 a 49 anos (NELSON et al., 2009a, 2009b). A faixa de 50 a 59 anos apresenta resultados intermediários também quanto aos danos associados ao rastreamento quando comparada às faixas etárias de 40 a 49 anos e de 60 a 69 anos.

Os resultados dos ensaios clínicos existentes sugerem que a maior eficácia do rastreamento mamográfico é obtida na faixa etária de 60 a 69 anos. Esse benefício maior apresenta plausibilidade biológica, em virtude da maior prevalência de câncer, melhor acuidade da mamografia – pela menor densidade das mamas – e existência de tumores de melhor prognóstico nessa faixa etária. Contudo é preciso ter alguma cautela na interpretação das comparações, em função de serem baseadas em análises de subgrupos (PAESMANS et al., 2010). Em virtude do maior efeito absoluto nessa faixa etária, um número consideravelmente menor de mulheres precisaria ser rastreado para que uma mulher pudesse ser beneficiada, o que coloca menos mulheres em risco e reforça o benefício líquido do rastreamento nessa faixa etária.

Ainda é controverso se realmente não há redução da mortalidade nas mulheres com idades entre 70 e 74 anos ou se a ausência de significância estatística seria resultado do fato de esse grupo ter sido menos estudado nos ensaios clínicos existentes (FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011). A revisão sistemática da USPSTF reconhece também a inexistência de evidências diretas sobre a eficácia do rastreamento mamográfico nessa faixa etária (NELSON et al., 2009a). No que diz respeito aos danos, o problema mais crítico do rastreamento de mulheres com mais de 70 anos são o sobrediagnóstico e o sobretratamento, em virtude da existência de causas competitivas de mortalidade (PAESMANS et al., 2010). Esse problema tende a ser ainda mais grave



no Brasil, em função da menor expectativa de vida em comparação aos países onde os ensaios clínicos de rastreamento foram realizados.

### *3.1.4 Periodicidade do rastreamento: resultado da revisão sistemática*

#### 3.1.4.1 Eficácia relativa à periodicidade

Nos ensaios clínicos discutidos anteriormente, a periodicidade do rastreamento mamográfico variou de 12 até 33 meses. Apesar dessa grande variabilidade, nenhum dos ensaios foi desenhado especificamente para comparar diferentes intervalos de rastreamento (HARSTALL, 2010; NELSON 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 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 câncer de mama (IC 95%: 2% - 25%) (FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011). Ou seja, não houve certeza se o rastreamento com periodicidade menor do que dois anos trouxe maior redução da mortalidade por câncer de mama, quando comparado ao realizado com uma periodicidade bienal ou maior.

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 et al., 2011).

#### 3.1.4.2 Danos relativos à periodicidade

Os autores do estudo da USPSTF afirmam que o benefício do rastreamento anual é praticamente todo mantido com a periodicidade bienal, enquanto os danos são reduzidos aproximadamente pela metade (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009). Todos os danos associados ao rastreamento seriam maiores com a periodicidade anual quando comparada à bienal, incluindo aumento da exposição à



radiação ionizante, maior número de resultados falso-positivos – com procedimentos desnecessários associados – sobrediagnóstico e sobretratamento (GREGORY; SAWAYA, 2010). No entanto, os números associados a cada um desses danos não foram localizados nas publicações selecionadas.

#### 3.1.4.3 Discussão relativa à periodicidade

Como não existem ensaios clínicos desenhados para comparação de diferentes periodicidades de rastreamento na mortalidade por câncer de mama (NELSON et al., 2009a), em geral, são utilizados dados oriundos de modelagem, análises de subgrupos dos ensaios clínicos de rastreamento ou estudos observacionais.

Segundo os autores da revisão da CTFPHC, os dados dos ensaios clínicos existentes apontam que não existe diferença significativa entre os benefícios do rastreamento mamográfico nas periodicidades anual, bienal e trienal (FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011). Na análise dos subgrupos, a estimativa pontual para a redução relativa da mortalidade por câncer de mama foi maior na periodicidade de dois ou mais anos quando comparado à periodicidade anual ou menor (FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011). No entanto, essa diferença não apresentou significância estatística e provavelmente foi influenciada pelas contribuições de diferentes ensaios clínicos dos subgrupos avaliados.

Já os autores das diretrizes da USPSTF afirmam que o benefício do rastreamento anual é praticamente todo mantido com a periodicidade bienal, enquanto os danos são reduzidos aproximadamente pela metade (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009). Afirmam também que o rastreamento trienal resultaria em redução do benefício observado no rastreamento bienal (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009). Contudo é importante recordar que nenhum ensaio clínico utilizou periodicidade trienal para avaliar o impacto dessa intervenção na mortalidade por câncer de mama.

Nas análises para o grupo de 39 a 49 anos da revisão da CTFPHC, a periodicidade de dois anos ou mais fez com que a significância estatística do efeito sobre a mortalidade desaparecesse, ao contrário do que foi constatado na faixa etária de 50 a 69 anos. No ensaio clínico dos dois condados suecos (*two county trial*), diferentes tempos médios de fase pré-clínica detectável foram calculados para as diferentes faixas



etárias, sendo de 1,7 anos para mulheres com idades entre 40 e 49 anos, e de 3,3 anos e 3,8 anos, respectivamente, para mulheres na faixa etária de 50 a 59 anos e de 60 a 69 anos (HARSTALL, 2000). Os dados indicam uma proporção maior de casos de evolução rápida nas mulheres mais jovens. Na tentativa de alcançar alguma eficácia no rastreamento na faixa etária de 40 a 49 anos e de evitar cânceres de intervalo, o uso de periodicidade anual agravaria ainda mais os danos associados a essa intervenção, que já possui balanço desfavorável entre riscos e possíveis benefícios nessa faixa etária.

### 3.1.5 Recomendações sobre o rastreamento com mamografia baseadas na revisão sistemática

**Quadro 4** — Recomendações sobre o rastreamento com mamografia

CONDIÇÃO	RECOMENDAÇÃO
> de 50 anos	O Ministério da Saúde recomenda <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	O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento com mamografia em <b>mulheres com idades entre 50 e 59 anos</b> (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios e danos provavelmente são semelhantes)
De 60 a 69 anos	O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento com mamografia em <b>mulheres com idades entre 60 e 69 anos</b> (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos)
De 70 a 74 anos	O Ministério da Saúde recomenda <b>contra</b> o rastreamento com mamografia em mulheres com idades entre 70 e 74 anos (recomendação contrária fraca: o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto)
75 anos ou mais	O Ministério da Saúde recomenda <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	O Ministério da Saúde recomenda que a <b>periodicidade do rastreamento com mamografia, nas faixas etárias recomendadas, seja bienal</b> (recomendação favorável forte: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos quando comparada às periodicidades menores)

### 3.1.6 Discussão sobre as recomendações com mamografia

Existem evidências de alta qualidade de que o rastreamento com mamografia em mulheres com menos de 50 anos traz mais danos do que benefícios. O risco de morte



associado ao rastreamento nessa faixa etária é provavelmente semelhante ao possível benefício de aumento real de sobrevida, e existem ainda outros impactos negativos do rastreamento na qualidade de vida de uma parcela importante de mulheres submetidas ao rastreamento.

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.

Não existem evidências conclusivas sobre a eficácia do rastreamento mamográfico em mulheres com 70 anos ou mais. 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.

As diretrizes apresentadas acima aplicam-se ao uso de mamografia tanto convencional quanto digital, uma vez que não existem evidências da superioridade dessa última no rastreamento da população-alvo (KERLIKOWSKE et al., 2011).

A recomendação de que a população-alvo do rastreamento deve ser de mulheres com idades entre 50 e 69 anos não deve ser confundida com a priorização de uma faixa etária. O rastreamento em outras faixas etárias não está sendo recomendado em função da existência de balanço negativo entre riscos e possíveis benefícios.

A periodicidade bienal recomendada não deve ser interpretada como uma periodicidade mínima. Não existem evidências conclusivas sobre a existência de vantagens de periodicidades menores do que a bienal e os danos aumentam consideravelmente com a maior frequência do rastreamento, podendo dobrar com a periodicidade anual (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009). A periodicidade bienal também não deve ser entendida como um intervalo rígido, mas sim um valor aproximado. É provável que a periodicidade um pouco maior do que bienal possua equilíbrio semelhante entre riscos e possíveis benefícios, mas existem muitas incertezas sobre esse tema.

É preciso considerar ainda que o balanço favorável entre riscos e possíveis benefícios, na faixa etária de 50 a 69 anos, foi inferido a partir de dados dos resultados de ensaios clínicos de rastreamento mamográfico. Diversos fatores podem contribuir



para redução do benefício líquido e para que malefícios predominem, mesmo nessa faixa etária. O monitoramento e o controle da qualidade da imagem, dos laudos e da dose de radiação das mamografias de rastreamento são essenciais para manter o balanço entre riscos e possíveis benefícios do rastreamento, assim como a garantia de acesso à confirmação diagnóstica e ao tratamento com qualidade.

Idealmente, a recomendação favorável ao rastreamento na faixa etária de 50 a 59 anos deve também ser relativizada em função da avaliação das características epidemiológicas de cada região. Populações com menor incidência do câncer de mama apresentam menor benefício absoluto com o rastreamento mamográfico e maior número de resultados falso-positivos. A incidência do câncer de mama é heterogênea no Brasil, e é provável que o balanço entre benefícios e danos do rastreamento mamográfico varie nas diversas regiões brasileiras. Um exemplo desse tipo de análise pode ser encontrado na revisão sistemática de Leung *et al.* (2002), que contraindicou a implantação de rastreamento populacional em Hong Kong, em função das características epidemiológicas daquela população.

A principal limitação da presente Diretriz é a ausência de avaliações econômicas que possibilitem a comparação do rastreamento mamográfico com outras intervenções sanitárias. Mesmo que o rastreamento bienal na faixa etária de 50 a 69 anos apresente uma relação entre riscos e possíveis benefícios provavelmente favorável, idealmente, essa intervenção deveria ser comparada a outras estratégias de controle do câncer de mama ou até mesmo de outras doenças.

O pequeno e questionável benefício líquido do rastreamento mamográfico tem feito com que vários grupos de especialistas posicionem-se contra o rastreamento em qualquer faixa etária. Baseado nessas evidências, um caso notório e recente 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).

Como o rastreamento mamográfico pode resultar em danos importantes à saúde das mulheres e, em casos mais raros, até mesmo na morte, é necessário que todas as mulheres convidadas para o rastreamento sejam informadas sobre os possíveis danos, o provável balanço entre eles e os possíveis benefícios do rastreamento, os quais também são raros. No nível da assistência individual às mulheres, é importante investir em um



conceito de consulta centrada na paciente e no reconhecimento da sua autonomia, criando espaço para um processo de decisão compartilhada (*shared decision making*). Esse processo de decisão informada e compartilhada é um desafio em face das incertezas existentes e dos conceitos prevalentes que, em geral, fazem com que as mulheres superestimem muito o benefício do rastreamento mamográfico e subestimem os danos a ele associados (BILLER-ANDORNO; JÜNI, 2014).

Portanto, a antiga ênfase em alcançar ampla cobertura do rastreamento mamográfico deve ser substituída pela prioridade em garantir os possíveis benefícios e diminuir os malefícios associados a essa prática. Além das estratégias citadas anteriormente, iniciativas que promovam a adesão às diretrizes apresentadas acima quanto à população-alvo e à periodicidade contribuirão para a diminuição dos danos associados ao rastreamento mamográfico na população brasileira.

### **3.2 Rastreamento com autoexame das mamas**

Por definição, o AEM é o procedimento em que a mulher observa e palpa as próprias mamas e as estruturas anatômicas acessórias, visando a detectar mudanças ou anormalidades que possam indicar a presença de um câncer. Em geral, recomenda-se que a periodicidade do AEM seja uma vez por mês e uma semana após o término da menstruação, caso a mulher esteja no período reprodutivo. Embora existam variações nas técnicas de realização, normalmente as orientações sobre como fazer o exame são palpar as mamas, nas posições deitada e em pé, e observar a aparência e o contorno das mamas na frente do espelho (FARLEX MEDICAL DICTIONARY, 2009).

É difícil determinar quando surgiu a ideia do uso do autoexame das mamas como uma estratégia de rastreamento do câncer de mama. Nos Estados Unidos, na década de 1930, algumas ativistas de organizações voltadas para o câncer de mama já faziam recomendação para as mulheres examinarem suas mamas regularmente, em busca de nódulos suspeitos. Programas de apoio e mobilização para a realização do autoexame das mamas foram implantados na América do Norte, Oceania e Europa nos anos 1950 (AUSTOKER, 2003). Ainda em 1950, a American Cancer Society e o National Cancer Institute (NCI), dos Estados Unidos, lançaram um filme intitulado *Breast self-examination* (autoexame das mamas), sendo amplamente difundido durante muitos anos ao lado de uma série de folhetos educativos (NATIONAL INSTITUTE OF



HEALTH, 1951). Mesmo com a grande difusão de materiais sobre o ensino desse método de rastreamento, no final da década de 1970, ainda havia pouco conhecimento das técnicas de autoexame entre as mulheres e, portanto, pouco impacto potencial na detecção precoce do câncer de mama (ARONOWITZ, 2007).

No Brasil, no final dos anos 1980 e durante a década seguinte, campanhas educativas pela televisão, por cartazes e por folhetos popularizaram a técnica do AEM no país, sendo até hoje ensinada pelos mais diversos meios de comunicação. Por ser uma técnica padronizada, além da sua difusão por materiais impressos e filmes, era preconizado que os profissionais de saúde conhecessem as melhores técnicas para ensinar o autoexame e orientar as suas pacientes sobre como fazê-lo corretamente.

Com essa ampla divulgação, especialmente a partir de 1950, o AEM foi recomendado como uma prática sanitária sistemática e difundido mundialmente até o final dos anos 1990, mesmo não existindo fortes evidências quanto à sua efetividade para redução da mortalidade por câncer de mama. Como, durante esse período, dezenas de estudos não randomizados produziram resultados conflitantes, não foi possível afirmar se a prática do autoexame trazia algum benefício real (AUSTOKER, 2003).

Embora alguns estudos observacionais existentes sugerissem que o rastreamento pela prática do AEM aumentasse a detecção de tumores em mulheres e estivesse associado a um aumento da sobrevida, os resultados poderiam ser espúrios, refletindo apenas um viés de tempo de antecipação pela prática do rastreamento (HACKSHAW; PAUL, 2003). Esse e outros prováveis vieses inerentes à utilização de estudos observacionais para a avaliação de intervenções diagnósticas demandaram a realização de ensaios clínicos randomizados para investigar se o AEM como método de rastreamento, poderia trazer algum impacto na redução da mortalidade por câncer de mama.

Os estudos realizados nas décadas de 1980 e 1990 e seus resultados são apresentados e discutidos a seguir, bem como a recomendação referente a esse método de rastreio.

### *3.2.1 Rastreamento com autoexame: resultado da revisão sistemática*

De acordo com os critérios de elegibilidade, definidos no Apêndice B, inicialmente, os 18 artigos selecionados sobre rastreamento do câncer de mama pelo



método do AEM foram: Gregory e Sawaya (2010); Nelson *et al.* (2009a, 2009b); Brodersen, Jørgensen e Gøtzsche (2010); US Preventive Services Task Force (2009); Kearney e Murray (2006); Elmore *et al.* (2005); Kösters e Gøtzsche (2013); Green e Taplin (2003); McCready, Littlewood e Jenkinson (2005); Humphrey *et al.* (2002); Stamler (2004); Miller e Baines (2011); Weiss (2003); New Recommendations ... (2002); Austoker (1994); Semiglazov *et al.* (2002) e Semiglazov *et al.* (1993). Posteriormente, foram incluídos mais três artigos, sugeridos por especialistas, que também passaram pelos mesmos critérios e processos de avaliação: Hackshaw e Paul (2003); e Canadian Task Force on Preventive Health Care (2011); Fitzpatrick-Lewis *et al.* (2011), totalizando assim, 21 artigos selecionados.

Os estudos de Miller e Baines (2011), Brodersen, Jørgensen e Gøtzsche (2010), Kearney e Murray (2006), Weiss (2003), Austoker (1994) e McCready, Littlewood e Jenkinson (2005), por serem revisões narrativas e não revisões sistemáticas, não foram utilizados diretamente como evidências na elaboração das recomendações destas Diretrizes.

As revisões sistemáticas de Elmore *et al.* (2005), Green e Taplin (2003) e Hackshaw e Paul (2003), elaboradas a partir de ensaios clínicos e revisões sistemáticas sobre o tema, bem como, os artigos relacionados às revisões sistemáticas da Cochrane de 2013, da USPSTF de 2009 e da CTFPHC de 2011 foram utilizados como referenciais teóricos para a elaboração das recomendações.

Os artigos selecionados sobre a revisão sistemática da Cochrane de 2013 foram: a revisão sistemática de Kösters e Gøtzsche (2013), sobre detecção precoce do câncer de mama com AEM e ECM; e o artigo de Stamler (2004), que apresenta um resumo da versão anterior da revisão sistemática da Cochrane acompanhada de comentários .

Os quatro artigos selecionados referentes às recomendações da USPSTF de 2009 foram: um artigo com resultados da revisão sistemática (NELSON *et al.*, 2009a); um artigo sobre as novas recomendações (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009); a publicação completa da revisão sistemática (NELSON *et al.*, 2009b); e uma revisão sobre o racional teórico envolvido nas recomendações (GREGORY; SAWAYA, 2010).



Dois dos artigos selecionados (HUMPHREY et al., 2002; NEW RECOMMENDATIONS..., 2002) referiam-se à versão anterior da revisão sistemática da USPSTF, publicada em 2002.

A revisão sistemática da CTFPHC, de 2011, utilizou os resultados da revisão sistemática da USPSTF até final de 2008 e estendeu as buscas até outubro de 2010. Além disso, a CTFPHC empreendeu buscas adicionais por evidências sobre danos do rastreamento, valores e preferências dos pacientes e análises de subgrupos (CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE, 2011; FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011; NEW RECOMMENDATIONS..., 2002).

Os dois artigos selecionados de Semiglazov referem-se ao ensaio clínico russo sobre rastreamento com autoexame e apresentaram resultados que foram incluídos nas seis revisões sistemáticas selecionadas (SEMIGLAZOV et al., 1993, 2002).

Os autores de todas as seis revisões sistemáticas selecionadas – Kösters e Gøtzsche (2013); Canadian Task Force on Preventive Health Care (2011); US Preventive Services Task Force (2009); Elmore *et al.* (2005); Green e Taplin (2003); e Hackshaw e Paul (2003) – não recomendaram o rastreamento com autoexame, em virtude da ausência de evidências sobre a redução da mortalidade por câncer de mama e pela existência de evidências sobre excesso de intervenções desnecessárias para investigação diagnóstica em função de resultados falso-positivos no rastreamento.

As medidas de efeito apresentadas para os desfechos estudados nas revisões sistemáticas estão descritas na tabela de resumo dos resultados no Apêndice D.

Todas as revisões sistemáticas foram baseadas, principalmente, nos resultados de dois grandes ensaios clínicos de base populacional elaborados na Rússia (SEMIGLAZOV et al., 2003) e na China (GAO et al., 2006), os quais compararam a realização de rastreamento com autoexame das mamas com a ausência de rastreamento, envolvendo, em conjunto, quase 400 mil mulheres. Os resultados finais do estudo de Shanghai foram publicados em 2002, e os da Rússia, em 2003. Um terceiro grande ensaio clínico randomizado sobre rastreamento com AEM foi realizado nas Filipinas (PISANI et al., 2006). Todavia ele foi cancelado após a primeira rodada de rastreamento, em função da baixa adesão das mulheres no seguimento após resultados alterados (KÖSTERS; GØTZSCHE, 2013).



Tanto o estudo de Shanghai quanto o estudo Russo, ambos apoiados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), além de não demonstrarem eficácia no ensino do rastreamento com autoexame das mamas, no que tange à redução da mortalidade geral e da mortalidade por câncer de mama em mulheres entre 31 e 64 anos, evidenciaram a existência de riscos à saúde (CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE, 2011). No estudo de Xangai, houve uma redução estatisticamente significativa de 10% na mortalidade global. Nesse mesmo estudo, praticamente o dobro de lesões benignas foi diagnosticado no grupo de intervenção e um número significativamente maior de mulheres foi submetido a biópsias (KÖSTERS; GØTZSCHE, 2013).

### *3.2.2 Recomendação quanto ao rastreamento com autoexame das mamas*

O Ministério da Saúde recomenda **contra** o ensino do autoexame como método de rastreamento do câncer de mama (recomendação contrária fraca: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).

### *3.2.3 Discussão das recomendações sobre o rastreamento com autoexame das mamas*

Apesar da grande difusão do ensino do método de AEM na segunda metade do século XX, os dois grandes ensaios clínicos apresentados não conseguiram comprovar sua eficácia e ainda demonstraram existência de riscos à saúde associados à sua prática. A redução da mortalidade global, observada no ensaio clínico de Xangai, considerado de boa qualidade (NELSON et al., 2009b) é implausível e muito provavelmente pode refletir apenas um desequilíbrio entre os grupos de intervenção na linha de base, já que o rastreamento com AEM só poderia reduzir a mortalidade global caso ocorresse uma redução da mortalidade específica por câncer de mama, e esse resultado não foi observado (KÖSTERS; GØTZSCHE, 2013).

Apesar do ensaio clínico das Filipinas ter sido cancelado, seus resultados podem ser considerados relevantes, pois a baixa procura (35%) das mulheres por exames de confirmação diagnóstica pode indicar dificuldade de um programa de rastreamento com ensino do autoexame das mamas ser efetivo, mesmo sendo um método considerado eficaz (KÖSTERS; GØTZSCHE, 2013).



Uma das limitações do autoexame como método de rastreamento é a sua acuidade. A acuidade de um exame é determinada pela probabilidade de o exame identificar o câncer em mulheres realmente com a doença (sensibilidade) e a probabilidade de um exame ser negativo na ausência de câncer (especificidade). A acuidade do autoexame das mamas é difícil de se determinar, mas, se comparada à sensibilidade da mamografia e do ECM, a do AEM é bem menor, girando em torno de 12% a 41% (NELSON et al., 2009b). A baixa sensibilidade do exame acarreta um percentual alto de exames falso-negativos. O valor preditivo positivo (VPP) do autoexame também é muito baixo, o que acarreta um número alto de mulheres com exames positivos que não têm câncer (AUSTOKER, 1994).

Muito embora o chamado autoexame das mamas fosse uma técnica padronizada que precisava ser ensinada, diversos aspectos de sua padronização não apresentavam evidências claras que as respaldassem. Por exemplo, embora houvesse um senso comum sobre o risco do câncer de mama ser maior nas mulheres pós-menopausa e a falta de evidências sobre as vantagens da periodicidade mensal do autoexame, muitas instituições o recomendavam pois acreditavam ser adequado, ainda que baseado apenas na periodicidade do ciclo menstrual (AUSTOKER, 2003).

A consistência dos resultados dos dois grandes ensaios clínicos e das revisões sistemáticas sobre o tema fez com que, nos últimos dez anos, o ensino do autoexame das mamas deixasse de ser recomendado no meio acadêmico e pelos programas de rastreamento na maior parte do mundo (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2012).

O estudo de Xangai foi considerado bem desenhado e apresentou longo tempo de seguimento (dez anos) com alta adesão e poucas perdas de seguimento, mesmo diante do grande número de mulheres envolvidas, e dificilmente haverá outro estudo sobre o tema com a mesma qualidade (KÖSTERS; GØTZSCHE, 2013). Entretanto, é possível que o efeito do ensino do AEM no ensaio clínico de Xangai tenha sido reduzido e o número de resultados falso-positivos seja considerado alto em razão da inclusão de mulheres muito jovens no estudo, ou seja, população com reduzida prevalência de câncer de mama (MILLER; BAINES, 2011). Essa e algumas outras limitações existentes nos dois principais ensaios clínicos, por exemplo, a dificuldade de comparabilidade entre grupos de intervenção na linha de base em ambos os estudos faz



com que persista um grau de incerteza, ainda que remota, sobre a possibilidade da existência de eficácia do ensino do AEM.

Ainda que tenha sido desestimulado nos últimos dez anos em função dos resultados dos ensaios clínicos randomizados realizados na China e Rússia, não se deve subestimar a importância de a mulher permanecer alerta para o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas do câncer de mama e procurar uma avaliação médica o mais cedo possível (KÖSTERS; GØTZSCHE, 2013).

A prática ocasional da observação e autopalpação das mamas, no contexto do conhecimento do próprio corpo, não deve ser confundida com a aplicação do método de rastreamento padronizado, sistemático e com periodicidade fixa, como ocorre no AEM (THORNTON; PILLARISSETTI, 2008). A primeira é uma estratégia de diagnóstico precoce, cujo objetivo é tornar as mulheres mais conscientes do aspecto normal de suas mamas, das variações normais e dos sinais de alerta. Dessa forma, o autoexame contribui para ampliar sua capacidade de identificar, de forma mais precoce possível, o aparecimento de sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama, sem a necessidade de serem ensinadas a realizar um método específico de autopalpação. Essa intervenção está avaliada no capítulo sobre estratégia de conscientização.

### **3.3 Rastreamento com exame clínico das mamas**

O ECM é usado como método tanto diagnóstico quanto de rastreamento. Como método diagnóstico, realizado por médico para diagnóstico diferencial de lesões palpáveis da mama, é um complemento essencial na investigação diagnóstica de doenças mamárias e o primeiro método de avaliação diagnóstica na atenção primária. Como rastreamento, é entendido como um exame de rotina feito por profissional de saúde treinado – geralmente enfermeiro ou médico – realizado em mulheres saudáveis, sem sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama. Ao contrário de seu papel consagrado como método diagnóstico, o rastreamento por meio do exame clínico é alvo de grande controvérsia na literatura científica.

Embora, em geral, não seja preconizado como método de rastreamento em países europeus (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2012; PERRY, 2006), alguns governos de países como Hungria (FORRAI et al., 2010), Estados Unidos (NATIONAL



CANCER INSTITUTE, 2014), China, Japão, Uruguai (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2012), Líbano (ADIB; EL SAGHIR; AMMAR, 2009), Tunísia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007), Colômbia (INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, 2006) e Argentina (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2010) recomendam o rastreamento com ECM, a exemplo de organizações dos Estados Unidos, como a American Cancer Society (SMITH; COKKINIDES; BRAWLEY, 2012), o American College of Obstetricians and Gynecologists (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS-GYNECOLOGISTS, 2011) e a National Comprehensive Cancer Network (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2013).

A realização regular do ECM como método de rastreamento poderia ser uma alternativa ou um complemento ao rastreamento com mamografia. Muitas diretrizes e recomendações de diversas organizações e governos têm indicado o rastreamento com ECM em substituição à mamografia, especialmente para mulheres com menos de 50 anos, em virtude da baixa sensibilidade da mamografia em mulheres com mamas densas. O ECM, apresenta melhor sensibilidade em mulheres jovens (GREEN; TAPLIN, 2003). Apesar dessa vantagem, também é afetado pela menor prevalência de câncer de mama em mulheres jovens, o que diminui o seu VPP. Um estudo realizado nos Estados Unidos demonstrou que o VPP do ECM de rastreamento foi de 2,1% em mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos e de 9% a 10% em mulheres mais velhas (GREEN; TAPLIN, 2003). Embora a diretriz do American College of Obstetricians-Gynecologists (2011) recomende o rastreamento com exame clínico a partir dos 20 anos, essa decisão foi, assumidamente, baseada apenas na opinião de especialistas.

Em cenários em que o câncer de mama apresenta-se predominantemente de forma avançada, o ECM é visto como uma boa opção para o rastreamento quando comparado à mamografia, em função do seu possível efeito de detectar precocemente lesões palpáveis e, conseqüentemente, reduzir o estágio da doença no momento do diagnóstico (*down-staging*) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007; MILLER; BAINES, 2011).

A possibilidade de aumentar a detecção de casos do câncer de mama também tem sido um argumento comumente apresentado em defesa da realização do



rastreamento por meio do ECM em conjunto com a mamografia. Alguns estudos apontam um aumento entre 5% e 7% (GREEN; TAPLIN, 2003).

Segundo um estudo observacional de coorte que comparou a acuidade do rastreamento realizado por meio de mamografia e ECM com o rastreamento realizado por mamografia isolada, a adição do ECM aumentaria a detecção de câncer, mas ao custo do aumento de resultados falso-positivos no rastreamento (CHIARELLI et al., 2009; FITZPATRICK-LEWIS et al., 2011). De acordo com esse estudo, a cada caso de câncer detectado por 10 mil mulheres, ocorreriam 55 resultados falso-positivos adicionais.

Entretanto, mesmo que o rastreamento pelo método de ECM seja uma possibilidade atraente, existem diversos vieses presentes nos estudos com desfechos intermediários, tais como acuidade diagnóstica, tempo de sobrevida ou estadiamento. Essa situação compromete sua recomendação, pois exige que sua eficácia seja comprovada a partir de resultados de ensaios clínicos controlados e randomizados, tendo como desfecho a redução da mortalidade por câncer de mama.

A seguir são apresentados e analisados os ensaios clínicos selecionados sobre o tema, do ponto de vista da eficácia como método de rastreamento e das evidências sobre o balanço entre riscos e possíveis benefícios associados a essa intervenção, e as recomendações propostas.

### *3.3.1 Rastreamento com exame clínico das mamas: resultado da revisão sistemática*

De acordo com os critérios de elegibilidade, previamente definidos, foram selecionados nove artigos sobre rastreamento com exame clínico das mamas: Gregory e Sawaya (2010); Nelson *et al.* (2009a, 2009b); US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (2009); Elmore *et al.* (2005); Kösters e Gøtzsche (2013); Green e Taplin (2003); Sankaranarayanan *et al.* (2011); Mitra *et al.* (2010); e Pisani *et al.* (2006). Além desses, mais duas publicações sobre a revisão sistemática da Canadian Task Force on Preventive Health Care (2011) e Fitzpatrick-Lewis *et al.* (2011), sugeridas por especialistas, foram avaliadas pelos mesmos critérios e, posteriormente, selecionadas. No total, os artigos selecionados corresponderam a cinco revisões sistemáticas (NELSON et al., 2009a, 2009b; ELMORE et al., 2005; KÖSTERS; GØTZSCHE, 2013; GREEN; TAPLIN, 2003) e três ensaios clínicos randomizados com ECM, sendo dois



indianos (SANKARANARAYANAN et al., 2011; MITTRA et al., 2010) e um filipino (PISANI et al., 2006).

Os artigos de Elmore et al. (2005) e de Green e Taplin (2003) são revisões sistemáticas que incluíram ensaios clínicos e outras revisões sistemáticas sobre o tema. O estudo de Kösters e Gøtzsche (2013) trata da atualização da revisão sistemática Cochrane de 2013 sobre detecção precoce do câncer de mama com AEM ou ECM. Três dos artigos selecionados referem-se à revisão sistemática e às recomendações de 2009 da USPSTF: um com resultados da revisão sistemática (NELSON et al., 2009a), um com as novas recomendações (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009) e o outro com o relatório completo da revisão sistemática (NELSON, 2009b).

O artigo de Pisani *et al.* (2006) é um ensaio clínico randomizado sobre rastreamento com ECM realizado em Manila, nas Filipinas, com objetivo de determinar a eficácia do rastreamento com ECM na redução do estágio inicial e da mortalidade por câncer de mama. A intervenção consistia em realizar cinco rodadas de rastreamento com ECM a cada um ou dois anos, em mulheres com idades entre 35 e 64 anos. As mulheres recebiam instruções sobre a técnica do autoexame das mamas e folhetos sobre o método. Todavia o estudo foi cancelado depois da primeira rodada de rastreamento em razão da baixa adesão das mulheres (35%) no seguimento após resultados alterados no rastreamento.

O artigo de Sankaranarayanan *et al.* (2011), realizado em Kerala, na Índia, refere-se aos resultados preliminares de um ensaio clínico randomizado por cluster, que teve por objetivo determinar o efeito de três rodadas de rastreamento com ECM trienal na apresentação avançada do câncer de mama e na mortalidade específica por essa neoplasia.

O artigo de Mitra *et al.* (2010) apresenta os resultados preliminares de um ensaio clínico randomizado por cluster, realizado em Mumbai, na Índia, com o objetivo de determinar o efeito de três rodadas de rastreamento bienal com ECM na mortalidade por câncer de mama. Contudo, assim como o ensaio clínico de Kerala, esse estudo ainda não está concluído e os resultados de mortalidade provavelmente só serão apresentados oito anos após a conclusão da terceira rodada de rastreamento (MITTRA et al., 2010).

Na revisão sistemática da Cochrane de 2013, o único ensaio clínico randomizado identificado foi o realizado nas Filipinas e associava ECM ao AEM, mas foi



descontinuado (KÖSTERS; GØTZSCHE, 2013). Todas as cinco revisões sistemáticas selecionadas concluíram que ainda não há evidências sobre a eficácia do rastreamento com ECM na redução da mortalidade por câncer de mama (KÖSTERS; GØTZSCHE, 2013; US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009; ELMORE et al., 2005; GREEN; TAPLIN, 2003).

Os riscos associados ao rastreamento com ECM incluem danos associados a resultados falso-positivos, falso-negativos, sobrediagnóstico e sobretratamento. Os resultados falso-positivos resultam em exames de investigação diagnóstica adicionais e possíveis danos desse processo de investigação diagnóstica, além da ansiedade relacionada ao próprio resultado falso-positivo. Por outro lado, resultados falso-negativos podem levar a uma falsa segurança e ao retardo no diagnóstico do câncer de mama.

No ensaio clínico de Kerala, o rastreamento com ECM apresentou sensibilidade de 51,7% (IC 95%: 38,2% - 65%), com alta proporção de casos falso-negativos (o número de cânceres de intervalo foi praticamente o mesmo do número de cânceres detectados no rastreamento), alta taxa de resultados falso-positivos (5,7%) e baixo VPP (1,0%) (SANKARANARAYANAN et al., 2011). Já a magnitude do sobrediagnóstico e do sobretratamento como consequência do rastreamento com ECM, não é conhecida. Estima-se que seja inferior à existente no rastreamento com mamografia, uma vez que o ECM tenderia a detectar menos casos de carcinoma ductal *in situ* e de tumores invasivos de crescimento muito lento ou de comportamento não progressivo (KÖSTERS; GØTZSCHE, 2013).

### *3.3.2 Recomendação quanto ao rastreamento com exame clínico das mamas*

**Ausência de recomendação:** o balanço entre possíveis danos e benefícios é incerto.

### *3.3.3 Discussão sobre a recomendação do rastreamento com exame clínico das mamas*

Os ensaios clínicos randomizados de Kerala (SANKARANARAYANAN et al., 2011), Mumbai (MITTRA et al., 2010) e Filipinas (PISANI et al., 2006) reportaram que a realização do rastreamento por meio do ECM resultou no diagnóstico de doenças com estágio clínico de melhor prognóstico. No entanto, como o ensaio Filipino foi suspenso



e os dois ensaios clínicos indianos ainda não apresentam resultados definitivos de forma a permitir avaliar o desfecho sobre a mortalidade, ainda não é possível determinar se realmente o rastreamento com ECM é eficaz.

No estudo de Kerala, os resultados de mortalidade só estarão disponíveis após o final de três rodadas de rastreamento (SANKARANARAYANAN et al., 2011). Apenas a continuidade do seguimento dos ensaios clínicos poderá determinar se a detecção precoce representa apenas sobrediagnóstico e viés de tempo de antecipação ou se realmente irá resultar em diminuição da incidência de cânceres avançados e em redução da mortalidade por câncer de mama (SANKARANARAYANAN et al., 2011).

Todas as cinco revisões sistemáticas selecionadas refletem essa incerteza sobre a eficácia do rastreamento com ECM e não recomendam a implementação dessa intervenção (KÖSTERS; GÖTZSCHE, 2013; US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009; ELMORE et al., 2005; GREEN; TAPLIN, 2003).

No estudo de Kerala, uma proporção alta de estádio localizado foi observada no grupo de intervenção, tanto em mulheres com ECM de rastreamento negativo quanto em mulheres com ECM positivo (SANKARANARAYANAN et al., 2011). Como, no grupo de intervenção, as mulheres receberam informações e treinamento sobre percepção tátil das mamas normais e detecção de nódulos mamários – estratégia conhecida em inglês como *breast awareness* –, é possível que a proporção elevada de estádio localizado seja explicada pela intervenção com a estratégia de conscientização, e não especificamente pelo rastreamento com ECM.

No primeiro semestre de 2014, autores de um ensaio clínico canadense denominado *Canadian National Breast Screening Study* publicaram os resultados de 20 anos de seguimento, no qual o grupo de intervenção, que realizou mamografia de rastreamento anual mais ECM, não teve mortalidade significativamente menor do que o grupo de comparação que fez rastreamento apenas por meio do ECM (MILLER; BAINES, 2014). Uma das interpretações possíveis para esse resultado seria que o rastreamento com ECM poderia ser eficaz na redução da mortalidade por câncer de mama e tivesse, inclusive, reduzido o efeito potencial do rastreamento com mamografia. Contudo, como nesse estudo não houve grupo controle sem rastreamento com ECM, não é possível confirmar nem refutar essa hipótese. Ao contrário, pode ser que o



rastreamento com ECM associado à mamografia tenha sido tão inefetivo quanto o realizado com ECM isoladamente.

Ademais da falta de evidências sobre sua eficácia, existem outros problemas que poderiam comprometer a efetividade do rastreamento com ECM. Um deles é a existência de indícios de que, na prática clínica, a sensibilidade desse ECM de rastreamento seja menor do que nos ensaios clínicos, girando em torno de 28% a 36% (ELMORE et al., 2005). Outra questão problemática é a dificuldade de conseguir adesão das mulheres à investigação diagnóstica após resultado alterado no rastreamento, mesmo em mulheres com bom nível de escolaridade e acesso a serviços de saúde (PISANI et al., 2006).

Por fim, é importante ressaltar que a ausência de recomendação (favorável ou contrária) aqui apresentada não é definitiva e deverá ser reavaliada assim que evidências sobre a eficácia do rastreamento com ECM estiverem disponíveis.

### **3.4 Rastreamento com ressonância nuclear magnética**

A RNM das mamas é considerada o método de imagem com maior sensibilidade para detecção de lesões mamárias (HEYWANG-KÖBRUNNER et al., 2008; CANALE; BALLEYGUIER; DROMAIN, 2013) e tem capacidade de detectar uma possível angiogênese pelo aumento da captação de contraste (CANALE; BALLEYGUIER; DROMAIN, 2013). Ao contrário da mamografia, a RNM não usa radiação ionizante e sua acuidade não é prejudicada pela densidade mamária (WARNER et al., 2008).

O uso da RNM das mamas tem sido alvo de pesquisas em diversas situações na confirmação diagnóstica, no estadiamento e no rastreamento do câncer de mama (MENEZES et al., 2014).

A seguir, estão descritos os resultados da revisão sistemática sobre os possíveis benefícios e danos associados ao rastreamento do câncer de mama com RNM, seja isoladamente, seja como complemento à mamografia. Na sequência, são apresentadas as recomendações propostas.



### *3.4.1 Rastreamento com ressonância nuclear magnética: resultado da revisão sistemática*

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

### *3.4.2 Recomendação sobre o rastreamento com ressonância nuclear magnética*

O Ministério da Saúde recomenda **contra** o rastreamento do câncer de mama com RNM em mulheres com risco padrão de desenvolvimento desse câncer, seja isoladamente, seja como complemento à mamografia (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).

### *3.4.3 Discussão sobre a recomendação*

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

Mesmo que existam evidências sobre o aumento da detecção de casos de câncer de mama com o rastreamento por meio da RNM em mulheres com risco muito alto de desenvolvimento desse câncer, não existem evidências se essa maior sensibilidade se traduziria na redução da mortalidade ou em qualquer tipo de benefício real para as mulheres caso esse exame fosse incorporado à prática clínica (NELSON et al., 2009a; HEYWANG-KÖBRUNNER et al., 2008).

Na revisão sistemática realizada, não foram encontrados ensaios clínicos sobre o rastreamento com RNM em mulheres de risco padrão. Entretanto, o benefício esperado nessa população seria menor do que potenciais benefícios que poderiam existir no



rastreamento de população com alto risco de desenvolver câncer de mama, em virtude da menor prevalência desse câncer nas mulheres com risco padrão e da idade mais avançada de apresentação da doença. Em mulheres com 50 anos ou mais, a densidade mamária é menor e a sensibilidade da mamografia melhora. Por outro lado, na população de risco padrão, os riscos do rastreamento com RNM seriam maiores.

Além da ausência de evidências sobre os benefícios, existem evidências sobre possíveis danos associados ao rastreamento com RNM. A RNM das mamas necessita da injeção de material de contraste, o que implica riscos associados. Outro aspecto a ser considerado é a especificidade do método, pois, embora tenha um bom valor preditivo negativo (VPN), a especificidade não é satisfatória, gerando aumento de resultados falso-positivos. O número de resultados falso-positivos no rastreamento com o uso de RNM é maior do que quando comparado ao rastreamento mamográfico, e o número de casos de sobrediagnóstico também é potencialmente maior com o uso da RNM (USPSTF, 2009). Apesar de explicitar esses potenciais danos, a revisão sistemática de Nelson *et al.* (2009a) não identificou nenhum estudo que avaliasse diretamente os efeitos adversos associados ao rastreamento com RNM em mulheres de risco padrão.

Além das duas revisões sistemáticas apresentadas nos resultados, uma terceira, publicada em 2011 pela CTFPHC, também não identificou a existência de benefícios do rastreamento com RNM em mulheres com risco padrão de desenvolver câncer de mama (FITZPATRICK-LEWIS *et al.*, 2011).

Apesar da ausência de evidências de benefícios, as características do rastreamento com RNM permitem inferir que poderia haver um aumento de danos quando comparado com o rastreamento mamográfico (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2009). Danos associados à investigação diagnóstica de casos falso-positivos e possíveis danos do sobretratamento de casos sobrediagnosticados no rastreamento com RNM precisam ser adequadamente estudados. É preciso ainda considerar o impacto psicológico dos resultados falso-positivos e de diagnóstico e tratamento de um câncer nos casos de sobrediagnóstico. Estima-se ainda que o número de casos indeterminados no rastreamento aumentaria em dez vezes com o rastreamento com RNM. Outro problema é a dificuldade de se biopsiar lesões visualizadas apenas na RNM, o que requer equipamento especial e experiência em guiar biópsias percutâneas por meio da RNM (HEYWANG-KÖBRUNNER *et al.*, 2008).



As incertezas sobre possíveis benefícios e a certeza do aumento de danos são suficientes para realizar uma recomendação fortemente contrária à instituição do rastreamento com RNM em mulheres com risco padrão de desenvolvimento de câncer de mama (ANDREWS et al., 2013).

### **3.5 Rastreamento com ultrassonografia mamária**

A ultrassonografia é, ao lado da mamografia, o mais importante método de imagem na investigação diagnóstica de alterações mamárias suspeitas, e os dois métodos são vistos como complementares na abordagem de diferentes situações clínicas. A ultrassonografia apresenta duas importantes vantagens sobre a mamografia na investigação diagnóstica do câncer de mama: a ausência do uso de radiação ionizante e o fato de sua acuidade diagnóstica não depender da densidade mamária (HOUSSAMI; LORD; CIATTO, 2009).

A aplicação da ultrassonografia mamária na diferenciação entre cistos e tumores sólidos da mama e na avaliação de nódulos palpáveis em mulheres jovens são exemplos de indicações reconhecidas e bem estabelecidas na prática clínica para o uso desse exame (FLOBBE et al., 2002; ELMORE et al., 2005). Assim como a mamografia, a ultrassonografia é usada ainda como método de imagem para guiar biópsia mamária.

Embora consagrada como método de investigação diagnóstica do câncer de mama, seu papel como método de rastreamento não apresenta a mesma aceitação na comunidade científica e nas diretrizes de rastreamento de programas de detecção precoce do câncer de mama em todo o mundo (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2012).

A seguir, são descritos os resultados da revisão sistemática sobre a eficácia do rastreamento do câncer de mama com a ultrassonografia mamária e a recomendação.

#### *3.5.1 Rastreamento com ultrassonografia mamária: resultado da revisão sistemática*

Sete artigos relativos a seis estudos sobre o tema foram selecionados: Houssami, Lord e Ciatto (2009); Flobbe *et al.* (2002); Elmore *et al.* (2005); Gartlehner *et al.* (2013a, 2013b); Nothacker *et al.* (2009); e Heywang-Köbrunner *et al.* (2008).



O artigo de Houssami, Lord e Ciatto (2009) não foi considerado no corpo de evidências para essa tecnologia, por tratar-se de uma revisão narrativa da literatura.

O artigo de Flobbe *et al.* (2002) mostrou os resultados da revisão sistemática realizada pelos autores sobre o papel da ultrassonografia como exame complementar à mamografia na detecção do câncer de mama. Ao final da revisão, foram incluídos 22 estudos, sendo todos eles sobre acuidade diagnóstica. Não foram apresentados resultados específicos da ultrassonografia no rastreamento do câncer de mama.

A revisão sistemática realizada por Elmore *et al.* (2005), sobre novas modalidades de rastreamento do câncer de mama, identificou apenas estudos de acuidade diagnóstica. Segundo essa revisão, não existem ensaios clínicos sobre o tema e os resultados de rastreamento com ultrassonografia estavam disponíveis apenas para populações com risco aumentado de desenvolvimento do câncer de mama e mulheres com alta densidade mamária.

Uma revisão sistemática recente e de boa qualidade realizada por Gartlehner *et al.* (2013a, 2013b) teve como objetivo avaliar os benefícios e os danos da realização da ultrassonografia em associação com a mamografia para o rastreamento do câncer de mama em mulheres com risco padrão de desenvolverem essa neoplasia. Entretanto, a revisão sistemática não identificou nenhum estudo com grupo controle desenhado para responder a essa pergunta.

A revisão sistemática elaborada por Nothacker *et al.* (2009) buscou estimar os riscos e os benefícios adicionais da ultrassonografia mamária em mulheres com mamas densas e com mamografias de rastreamento negativas. Esse estudo também não detectou nenhum ensaio clínico randomizado sobre o tema.

Heywang-Köbrunner *et al.* (2008) conduziram uma revisão sistemática de baixa qualidade sobre a combinação da mamografia com outros métodos de imagem no rastreamento, e não identificaram estudos randomizados de rastreamento com a ultrassonografia. Segundo a pesquisa, a adição da ultrassonografia aumenta a necessidade de biópsias adicionais em pelo menos 3% quando comparada ao rastreamento apenas com mamografia.

Em nenhum dos estudos selecionados foram identificados resultados sobre a eficácia do rastreamento com ultrassonografia mamária na redução da mortalidade geral ou por câncer de mama.



### *3.5.2 Recomendação sobre o rastreamento com ultrassonografia mamária*

O Ministério da Saúde recomenda **contra** o rastreamento do câncer de mama com ultrassonografia das mamas, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).

### *3.5.3 Discussão sobre a recomendação*

Apesar da inexistência de evidências do impacto do rastreamento com ultrassonografia na mortalidade geral ou específica por câncer de mama, a prática do uso da ultrassonografia como método de rastreamento do câncer de mama é muito comum na prática clínica (ELMORE et al., 2014). O único tipo de evidência existente para respaldar o uso da ultrassonografia como método de rastreamento do câncer de mama são estudos observacionais, propensos a diversos tipos de vieses e sem resultados válidos sobre a eficácia desse método de rastreamento (BRODERSEN; JØRGENSEN; GØTZSCHE, 2010).

Muitas vezes, o uso da ultrassonografia como teste de rastreamento é feito com a intenção de complementar a mamografia de rastreamento realizada em mulheres jovens com mamas densas e resultado negativo, visando a aumentar a sensibilidade do rastreamento (HOUSSAMI; LORD; CIATTO, 2009).

Embora alguns estudos indiquem que, entre populações com maior risco para câncer de mama, a ultrassonografia poderia detectar três ou quatro casos a mais de câncer, não é possível determinar se esse aumento de detecção se repetiria em populações de risco padrão (ELMORE et al., 2005) e, conseqüentemente, reduziria a mortalidade ou apenas anteciparia a detecção ou promoveria sobrediagnóstico. Ademais, alguns estudos sugerem que a proporção de resultados falso-positivos com a ultrassonografia seria aproximadamente o dobro da apresentada pela mamografia para tumores sólidos na avaliação ultrassonográfica.

Além da ausência de evidências sobre a sua eficácia no rastreamento, a ultrassonografia mamária possui conhecidas limitações que comprometem seu potencial papel como um método de rastreamento para o câncer de mama. Entre essas limitações, estão a grande dependência da presença e da experiência do médico operador, a maior



dificuldade de padronização de técnicas de exame e de critérios de interpretação e a dificuldade na detecção de microcalcificações (ELMORE et al., 2005). Aspectos como padronização, reprodutibilidade, proporção de casos falso-positivos e garantia da qualidade no rastreamento com ultrassonografia mamária ainda precisam ser mais bem estudados (HEYWANG-KÖBRUNNER et al., 2008).

### **3.6 Rastreamento com termografia**

A termografia clínica da mama é um exame de imagem que registra a variação da temperatura cutânea. Por se tratar de um procedimento não invasivo, não expõe a pessoa à radiação, nem requer a compressão do tecido da mama (KENNEDY; LEE; SEELY, 2009).

A associação do calor inato do corpo humano como um sinalizador de doença não é uma proposta diagnóstica nova e já era observada por Hipócrates desde os primórdios da história da medicina. Entretanto, a evolução do uso de medidores de temperatura até chegar à tecnologia de detectar imagens térmicas por meio da radiação infravermelha, para possível aplicação médica, só se tornou realidade com o físico canadense Ray Lawson, após 1957 (BRIOSCHI, 2014).

O uso experimental na área médica foi aplicado pela primeira vez para observar a presença do câncer de mama, considerando a variação da temperatura cutânea, como resultado do aumento de vascularização e vasodilatação e do recrutamento de células inflamatórias para o local do desenvolvimento do tumor (BRIOSCHI, 2014; FITZGERALD; BERENTSON-SHAW, 2012; VREUGDENBURG et al., 2013).

A termografia infravermelha, ou exame de imagem térmica infravermelha digital, envolve o uso de um dispositivo de imagem térmica para detectar e registrar o padrão de calor emitido pela superfície da mama. A técnica consiste basicamente em capturar e registrar, por meio de câmeras de infravermelho, diferenças de temperatura emitidas pela superfície da pele (KENNEDY; LEE; SEELY, 2009; FITZGERALD; BERENTSON-SHAW, 2012).

Um estudo realizado em 2013 sobre o uso da termografia demonstrou baixa sensibilidade (39%) do método (VREUGDENBURG et al., 2013). Contudo, o



desenvolvimento recente de câmeras de infravermelho de alta resolução despertou novamente algum interesse no uso do método para detecção do câncer de mama.

A seguir, estão descritos os resultados da revisão sistemática sobre a eficácia do rastreamento do câncer de mama com a termografia mamária.

### *3.3.1 Rastreamento com termografia: resultado da revisão sistemática*

Não foram identificados estudos sobre a eficácia do rastreamento com termografia mamária na redução da mortalidade geral ou por câncer de mama.

### *3.6.2 Recomendação sobre o rastreamento com termografia*

O Ministério da Saúde recomenda **contra** o rastreamento do câncer de mama com termografia, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).

### *3.6.3 Discussão sobre a recomendação*

Embora não existam estudos sobre a eficácia do rastreamento com termografia, outras revisões sistemáticas identificaram estudos sobre a acuidade dessa tecnologia em situações de rastreamento e de confirmação diagnóstica.

A revisão sistemática de Fitzgerald e Berentson-Shaw (2012) identificou apenas um estudo de baixa qualidade sobre a acuidade da termografia no rastreamento do câncer de mama. No estudo, a sensibilidade e a especificidade da termografia mamária foram, respectivamente, de 61% e 74% quando comparadas à mamografia. Entretanto os dados devem ser vistos com cautela, uma vez que esse estudo apresentou diversos problemas quanto à sua validade.

Uma segunda revisão sistemática, publicada em 2013, também não localizou nenhum estudo sobre a eficácia do rastreamento com termografia, sendo que todos os estudos incluídos foram de acuidade diagnóstica e apresentaram grande heterogeneidade nos resultados de sensibilidade e especificidade (VREUGDENBURG et al., 2013).

A existência de evidências sobre a eficácia de uma modalidade de rastreamento é um dos pré-requisitos básicos para a indicação do uso de métodos de rastreamento. A inexistência dessas evidências, por si só, é suficiente para recomendar contrariamente ao



uso da termografia como método de rastreamento do câncer de mama na prática clínica (BRODERSEN; JØRGENSEN; GÖTZSCHE, 2010). Ademais, os danos potenciais advindos de resultados falso-positivos e falso-negativos e de sobretratamento não foram suficientemente estudados (VREUGDENBURG et al., 2013). Em face das evidências disponíveis atualmente, seu uso como método de rastreamento deve ser restrito ao ambiente de pesquisa.

### **3.7 Rastreamento com tomossíntese mamária**

A tomossíntese mamária, também denominada mamografia tridimensional ou mamografia tomográfica, representa um avanço nas técnicas de imagem mamária a partir da introdução da tecnologia digital no campo da mamografia e do desenvolvimento de sofisticadas técnicas de computação que permitem uma avaliação tridimensional da mama (BELFER, 2012).

No padrão de imagens bidimensionais da mamografia convencional e na mamografia digital de campo total, a sobreposição do tecido fibroglandular denso da mama pode reduzir a visibilidade de anormalidades malignas ou, até mesmo, simular um achado anormal. Inclusive, já é conhecido que a mamografia é menos sensível em mulheres com mamas densas, sobretudo aquelas que estão em maior risco de desenvolver câncer de mama (GILBERT et al., 2010; MICHELL et al., 2012).

Diferentemente, a tomossíntese é uma técnica que oferece múltiplas e finas imagens da mama obtidas a partir de diferentes ângulos do tubo de raios X, enquanto a mama permanece estática e ligeiramente comprimida, permitindo cortes finos, passíveis de serem reconstruídos pelo computador em imagens tridimensionais (NIKLASON et al., 1997; DIEKMANN; BICK, 2011). O resultado obtido por essas imagens, ao minimizar a sobreposição do tecido mamário sobrejacente, tem o potencial de aumentar a detecção precoce de lesões ocultas por sobreposição de estruturas e pequenos tumores, em especial aqueles não calcificados, que se apresentam como assimetrias, distorções arquiteturais e nódulos espiculados (GILBERT et al., 2010; SKAANE et al., 2012). Trata-se de um procedimento de curta duração, fazendo com que o tempo de exposição do paciente à radiação não seja muito longo (NIKLASON et al., 1997).



### 3.7.1 Rastreamento com tomossíntese mamária: resultado da revisão sistemática

Não foram identificados estudos sobre a eficácia do rastreamento com tomossíntese mamária na redução da mortalidade geral ou por câncer de mama.

### 3.7.2 Recomendação sobre o rastreamento com tomossíntese mamária

O Ministério da Saúde recomenda **contra** o rastreamento do câncer de mama com tomossíntese das mamas, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).

### 3.7.2 Discussão sobre a recomendação

Nos últimos anos, a tomossíntese tridimensional das mamas tem se popularizado rapidamente na prática clínica radiológica no contexto do rastreamento do câncer de mama, a despeito da falta de evidências do impacto desse novo método de imagem na redução da mortalidade por câncer de mama (ELMORE; KRAMER, 2014).

Um inquérito sobre o padrão de uso da tomossíntese mamária foi realizado recentemente nos Estados Unidos com médicos membros da *Society of Breast Imaging*. Nesse estudo, foi identificado que 11,3% dos médicos entrevistados realizavam tomossíntese em todos os exames de mamografia em sua prática clínica e que 70% dos entrevistados disseram indicar o exame apenas como base na modalidade de indicação da mamografia (rastreamento ou diagnóstica). Desse último grupo de médicos, mais de 80% costumavam realizar tomossíntese nas mulheres durante o rastreamento do câncer de mama, sendo que mais de 25% desses médicos realizavam tomossíntese em todas as mulheres submetidas a mamografias de rastreamento (HARDESTY; KREIDLER; GLUECK, 2014).

Embora não existam evidências relativas ao impacto da adição da tomossíntese mamária no rastreamento sobre a mortalidade geral ou por câncer de mama, existem alguns estudos que avaliaram a acuidade da adição da tomossíntese à mamografia digital convencional quando comparada à mamografia digital isolada no rastreamento do câncer de mama (MICHEL et al., 2012; RAFFERTY et al., 2013).



No estudo de Rafferty *et al.* (2013), a adição da tomossíntese à mamografia digital tradicional aumentou a sensibilidade e a especificidade do rastreamento, aumentando o número de cânceres detectados e diminuindo a taxa de reconvocação por resultados anormais que, futuramente, não se confirmaram como sendo câncer (falso-positivos no rastreamento). Contudo, ainda não é possível afirmar se essa maior acuidade realmente resultará em diminuição da mortalidade e se o número de casos de sobrediagnóstico e sobretratamento irá aumentar com a adição da nova tecnologia. Outro problema é que a adição da tomossíntese à mamografia digital convencional aumenta a dose total de radiação ionizante recebida pelas mulheres a cada etapa do rastreamento.



## REFERÊNCIAS

ADIB, S. M.; EL SAGHIR, N. S.; AMMAR, W. Guidelines for breast cancer screening in Lebanon Public Health Communication. **Le Journal médical libanais**, Beyrouth, v. 57, n. 2, p. 72-74, apr./jun. 2009.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS-GYNECOLOGISTS. Practice bulletin no. 122: breast cancer screening. **Obstetrics and gynecology**, New York, v. 118, n. 2, p. 372-382, aug. 2011.

ANDREWS, J. C., et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. **Journal of clinical epidemiology**, Oxford, v. 66, n. 7, p. 726-735, jul. 2013.

ARMSTRONG, K. et al. Screening Mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 146, n. 7, p. 516-526, apr. 2007.

ARONOWITZ, R. A. **Unnatural History: Breast Cancer and American Society**. New York: Cambridge University, 2007.

AUSTOKER, J. Breast self-examination: does not prevent deaths due to breast cancer, but breast awareness is still important. **BMJ: British medical journal**, London; v. 326, n. 7379, jan. 2003.

AUSTOKER, J. Screening and self-examination for breast cancer. **BMJ: British medical journal**, London, v. 309, n. 6948, p. 168-174, jul. 1994.

BEEBSTERBOER, P. M. et al. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? **Journal of medical screening**, London, v. 5, n. 2, p. 81-87, 1998.

BELFER, A. O que tomossíntese e para que serve? **Revista Latinoamericana de Mastología**, Rio de Janeiro, v. 6, n.1, 2012.

BERGLUND, G. et al. Long-term outcome of the Malmo preventive project: mortality and cardiovascular morbidity. **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v. 247, n. 1, p. 19-29, jan. 2000.

BERRINGTON DE GONZÁLEZ, A.; REEVES, G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. **British journal of cancer**, London, v. 93, n. 5, p. 590-596, sept. 2005.

BERRY, D. A. 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, may 2014.



BJURSTAM, N. et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. **Cancer**, New York, v. 80, n. 11, p. 2091-2099, dec. 1997.

BLEYER, A.; WELCH, G. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 367, n. 21, p. 1998-2005, nov. 2012.

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.

BREWER, N. T.; SALZ, T.; LILLIE, S. E. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 146, n. 7, p. 502-510, apr. 2007.

BRIOSCHI, M. L. **A história da termografia.** Disponível em: <<http://www.lia.if.sc.usp.br/art/ahistoriadatermografia.pdf>>. Acesso em: 02 jun. 2014.

BRODERSEN, J.; JØRGENSEN, K. J.; GÖTZSCHE, P. C. The benefits and harms of screening for cancer with a focus on breast screening. **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej**, Warszawa, v. 120, n. 3, p. 89-94, mar. 2010.

BURTON, R. C. et al. 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**, The Hague, v. 131, n. 3, p. 949-955, feb. 2012.

CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. **CMAJ: Canadian Medical Association journal**, [Ottawa], v. 183, n. 17, p. 1991-2001, nov. 2011.

CANALE, S.; BALLEYGUIER, C.; DROMAIN, C. Breast cancer imaging. **La Revue du praticien**, Paris, v. 63, n. 10, p. 1378-1383, dec. 2013.

CHIARELLI, A. M. et al. The contribution of clinical breast examination to the accuracy of breast screening. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 101, n. 18, p. 1236-1243, 2009.

DALES, L. G.; FRIEDMAN, G. D.; COLLEN, M. F. Evaluating periodic multiphasic health checkups: a controlled trial. **Journal of chronic diseases**, St. Louis, v. 32, n. 5, p. 385-404, 1979.

DIEKMANN, F.; BICK, U. Breast tomosynthesis. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, Orlando, v. 32, n. 4, p. 281-287, aug. 2011.

DUFFY, S. W. et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. **Journal of medical screening**, London, v. 17, n. 1, p. 25-30, 2010.



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

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

EL-TAMER, M. B. 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.

FARLEX MEDICAL DICTIONARY. **Breast self-examination**. [S.l], 2009. Disponível em: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Breast+Self-Examination>. Acesso em: 21 abr. 2014.

FEIG, S. A.; HENDRICK, R. E. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. **Journal of the National Cancer Institute**. Monographs, Bethesda, n. 22, p. 119-124, 1997.

FERLAY, J. et al. **GLOBOCAN 2012: Cancer incidence and mortality worldwide**. IARC CancerBase No. 11. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acesso em: 22 ago. 2014.

FITZGERALD, A.; BERENTSON-SHAW, J. Thermography as a screening and diagnostic tool: a systematic review. **The New Zealand Medical Journal**, Wellington, v. 125, n. 1351, p. 80-91, mar. 2012.

FITZPATRICK-LEWIS, D. et al. **Breast cancer screening**. Hamilton: McMaster University, 2011

FLOBBE, K. et al. The role of ultrasonography as an adjunct to mammography in the detection of breast cancer. a systematic review. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 28, n. 8, p. 1044-1050, may 2002.

FORRAI, G. et al. Imaging methods in the current diagnosis of and screening for breast cancer. **Magyar onkologia**, Budapest, v. 54, n. 3, p. 211-216, sept. 2010.

GAO, D. L. et al. Evaluation on the effect of intervention regarding breast self-examination for decreasing breast cancer mortality. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi**, Beijing, v. 27, n. 11, p. 985-990, nov. 2006.

GARTLEHNER, G. et al. Adjunct ultrasonography for breast cancer screening in women at average risk: a systematic review. **International journal of evidence-based healthcare**, Carlton South, v. 11, n. 2, p. 87-93, jun. 2013a.

GARTLEHNER, G. et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. **The Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, v. 4, apr. 2013b.

GILBERT, F. J. et al. **Digital Breast Tomosynthesis**. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes, 2010. Disponível em:



<<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp69.pdf>> Acesso em: 06 jun. 2014.

GIORDANO, L. et al. Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. **Journal of medical screening**, London, v. 19, p. 72-82, 2012. Supplement 1.

GØTZSCHE, P. C. Relation between breast cancer mortality and screening effectiveness: systematic review of the mammography trials. **Danish medical bulletin**, Copenhagen, v. 58, n. 3, mar. 2011.

GØTZSCHE, P. C.; JØRGENSEN, K. Screening for breast cancer with mammography. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 7, 2014.

GØTZSCHE, P. C.; NIELSEN, M. Screening for breast cancer with mammography. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 1, jan. 2011.

GØTZSCHE, P. C.; OLSEN, O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? **Lancet**, London, v. 355, n. 9198, p. 129-134, jan. 2000.

GREEN, B. B.; TAPLIN, S. H. Breast cancer screening controversies. **The Journal of the American Board of Family Practice**, Waltham, v. 16, n. 3, p. 233-241, may/jun. 2003.

GREGORY, K. D.; SAWAYA, G. F. Updated recommendations for breast cancer screening. **Current opinion in obstetrics & gynecology**, Philadelphia, v. 22, n. 6, p. 498-505, dec. 2010.

HACKSHAW, A. K.; PAUL, E. A. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. **British Journal of Cancer**, London, v. 88, n. 7, p. 1047-1053, apr. 2003.

HARDESTY, L. A.; KREIDLER, S. M.; GLUECK, D. H. Digital breast tomosynthesis utilization in the United States: a survey of physician members of the society of breast imaging. **Journal of the American College of Radiology**, New York, v. 11, n. 6, p. 594-599, jun. 2014.

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

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

HEYWANG-KÖBRUNNER, S. H. et al. Imaging studies for the early detection of breast cancer. **Deutsches Ärzteblatt international**, Cologne, v. 105, n. 31-32, p. 541-547, aug. 2008.

HOUSSAMI, N.; LORD, S. J.; CIATTO, S. Breast cancer screening: Emerging role of new imaging techniques as adjuncts to mammography. **Medical Journal of Australia**, Sydney, v. 190, n. 9, p. 493-498, may 2009.



HUMPHREY, L. L. et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 137, n. 5, p. 347-360, sept. 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA (Colômbia). **Recomendaciones para la tamización y la detección temprana del cáncer de mama en Colombia**. Bogotá, 2006.

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.

KALAGER, M.; ADAMI, H. O.; BRETTHAUER, M. Too much mammography. **BMJ: British medical journal**, London, v. 348, feb. 2014.

KEARNEY, A. J.; MURRAY, M. Evidence against breast self examination is not conclusive: what policymakers and health professionals need to know. **Journal of public health policy**, v. 27, n. 3, p. 282-292, 2006.

KENNEDY, D. A.; LEE, T.; SEELY, D. A comparative review of thermography as a breast cancer screening technique. **Integrative Cancer Therapies**, Thousand Oaks, v. 8, n. 1, p. 9-16, mar. 2009.

KERLIKOWSKE, K. et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 155, n. 8, p. 493-502, feb. 2011.

KÖSTERS, J. P., GØTZSCHE, P. C. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. **The Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, n. 2, 2013.

LERNER, B. H. **The breast cancer war: fear, hope, and the pursuit of a cure in twentieth-century America**. New York: Oxford University Press, 2001.

LEUNG, G. M. et al. Will screening mammography in the East do more harm than good? **American journal of public health**, Washington, DC, v. 92, n. 11, p. 1841-1846, nov. 2002.

MAGNUS, M. C. et al. Effectiveness of mammography screening in reducing breast cancer mortality in women aged 39–49 years: a meta-analysis. **Journal of women's health, Larchmont**, v. 20, n. 6, p. 845-852, jun. 2011.

MCCREADY, T.; LITTLEWOOD, D.; JENKINSON, J. Breast self-examination and breast awareness: a literature review. **Journal of clinical nursing**. Oxford, p. v. 14, n. 5, p. 570-578, may 2005.

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



MICHELL, M. J. et al. A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. **Clinical radiology**, Edinburgh, v. 67, n. 10, p. 976-981, oct. 2012.

MILLER, A. B. et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. **BMJ**: British medical journal, v. 328, 2014.

MILLER, A. B.; BAINES, C. J. The role of clinical breast examination and breast self-examination. **Preventive medicine**, New York, v. 53, n. 3, p. 118-120, sept. 2011.

MITTRA, I. et al. A cluster randomized, controlled trial of breast and cervix cancer screening in Mumbai, India: methodology and interim results after three rounds of screening. **International journal of cancer**, Genève, v. 126, n. 4, p. 976-984, feb. 2010.

MOSS, S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. **Breast cancer research**, London, v. 7, n. 5, p. 230-234, 2005.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (Estados Unidos da América). **Screening mammograms: questions and answers**. 2014. Disponível em: <[http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/ Detection/screening-mammograms](http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/screening-mammograms)> Acesso em: 16 abr. 2014.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (Estados Unidos da América). International Cancer Screening Network . **Breast Cancer Screening Programs in 26 ICSN Countries, 2012**: Organization, Policies, and Program Reach. Bethesda, [2012]. Disponível em: <<http://appliedresearch.cancer.gov/icsn/breast/screening.html>>. Acesso em: 12 jun. 2014.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (Estados Unidos da América). Breast cancer screening and Diagnosis: NCCN Guidelines. Fort Washington, 2013. Disponível em: <[http://www.nccn.org/professionals/ physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)>. Acesso em: 15 mar. 2014.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (Estados Unidos da América). **Breast self examination**. Washington, D.C.,1951.

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

NEW RECOMMENDATIONS from the United States Government on breast cancer screening. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 11, n. 3, p. 205-209, mar. 2002.



NG, E. H. et al. Results of intermediate measures from a population-based, randomized trial of mammographic screening prevalence and detection of breast carcinoma among Asian women: the Singapore Breast Screening Project. **Cancer**, New York, v. 82, n. 8, p. 1521-1528, apr. 1998.

NIKLASON, L. et al. Digital tomosynthesis in breast imaging. **Radiology**, Easton, v. 205, n. 2, p. 399-406, nov. 1997.

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

OLSEN, O.; GØTZSCHE, P. C. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. **Lancet**, London, v. 358, n. 9290, p. 1340-1342, oct. 2001.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Cáncer de mama en Argentina**: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control: Informe final julio 2010: diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales. Buenos Aires, 2010.

PACE, L. E.; KEATING, N. L. A systematic assessment of benefits and risk to guide breast cancer screening decisions. **JAMA**, Chicago, v. 311, n. 13, p. 1327-1333, apr. 2014.

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

PERRY, N. et al. (Ed.). **European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis**. 4. ed. Luxembourg: European Communities, 2006.

PISANI, P. et al. Outcome of screening by clinical examination of the breast in a trial in the Philippines. **International Journal of Cancer**, Genève, p. 118, n. 1, p. 149-154, jan. 2006.

RAFFERTY, E. A. et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. **Radiology**, Easton, v. 266, n. 1, p. 104-113, jan. 2013.

RINGASH, J; CANADIAN TASK FORCE ON PREVENTIVE HEALTH CARE. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40–49 years at average risk of breast cancer. **CMAJ**: Canadian Medical Association journal, [Ottawa], v. 164, n. 4, p. 469-476, feb. 2001.

SANKARANARAYANAN, R. et al. Clinical breast examination: preliminary results from a cluster randomized controlled trial in India. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 103, n. 19, p. 1476-1480, oct. 2011.

SEMIGLAZOV, V. F. et al. Results of a prospective randomized investigation Russia (St.Petersburg)/WHO to evaluate the significance of self-examination for the early



detection of breast cancer]. **Voprosy onkologii**, St. Petersburg, v. 49, n. 4, p. 434-441, 2003.

SEMIGLAZOV, V. F. et al. Role of breast self-examination (BSE) in early detection of breast cancer: Russia/WHO prospective randomized trial. In: Eighteenth UICC International Cancer Conference June 30–July 5. **International Journal of Cancer**, Genève, v. 100, n. S13, p. 71-104, 2002.

SEMIGLAZOV, V. F. et al. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer. The Russian Federation/World Health Organization Study. **European journal of cancer**, Oxford, v. 29A, n. 14, p. 2039-2046, 1993.

SKAANE, P. et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): initial experience in a clinical setting. **Acta radiologica**, Stockholm, v. 53, n. 5, p. 524-529, jun. 2012.

SMITH, R. A.; COKKINIDES, V.; BRAWLEY, O. W. Cancer screening in the United States, 2012: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 62, n. 2, p. 129-142, mar./apr. 2012.

STAMLER, L. L. Review: limited evidence on regular breast examination does not support its effectiveness for reducing breast cancer deaths. **Evidence-based nursing**, Harrow, v. 7, n. 1, p. 15, 2004.

THORNTON, H.; PILLARISSETTI, R. R. Breast awareness and 'breast self-examination' are not the same. What do these terms mean? Why are they confused? What can we do? **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 44, n. 15, p. 2118-21, 2008.

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

VAN STEEN, A.; VAN TIGGELEN, R. Short history of mammography: a Belgian perspective. **JBR-BTR: Organe de la Société Royale Belge de Radiologie**, v. 90, n. 3, p. 151-153, may/jun. 2007.

VREUGDENBURG, T. D. et al. A systematic review of elastography, electrical impedance scanning, and digital infrared thermography for breast cancer screening and diagnosis. **Breast Cancer Research and Treatment**, Boston, v. 137, n. 3, p.665-676, feb. 2013.

WANG, S. C. The Singapore National Breast Screening Programme: principles and implementation. **Annals of the Academy of Medicine**, Singapore, v. 32, n. 4, p. 466-476, jul. 2003.

WARNER, E. et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 148, n. 9, p. 671-679, may 2008.



WEISS, N. S. Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. **The Breast Journal**, Cambridge, v. 9, p. S86-S89, may/jun. 2003. Supplement 2.

WELCH, H. G.; FRANKEL, B.A. Likelihood that a woman with screen-detected breast cancer has had her “life saved” by that screening. **Archives of internal medicine**, Chicago, v. 171, n. 22, p. 2043-2046, dec. 2011.

WIERZBICKA-HAINAUT, E.; GUILLET, G. Syndrome de Stewart-Treves (angiosarcome sur lymphœdème): complication rare du lymphœdème. **La Presse Médicale**, Paris, v. 39, n. 12, p. 1305-1308, dec. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes: Module 3: Early Detection**. Geneva, 2007.

YAFFE, M. J.; MAINPRIZE, J. G. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. **Radiology**, Easton, v. 258, n. 1, p. 98-105, jan. 2011.

ZACKRISSON, S. et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. **BMJ: British Medical Journal**, v. 332, n. 7543, p. 689-692, mar. 2006.



## 4 DIAGNÓSTICO PRECOCE

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.

Mesmo em países com programas de rastreamento com grande cobertura, como o Reino Unido, mais de 75% dos pacientes com câncer de mama apresentam-se inicialmente com sinais e sintomas (RICHARDS et al., 1999a). As principais explicações são a existência de casos com resultados falso-negativos no rastreamento, cânceres de intervalo e casos de câncer fora da população-alvo do rastreamento. Essa proporção de casos sintomáticos poderia ser ainda maior se fossem considerados apenas os casos de câncer com significância clínica, já que a maioria dos casos diagnosticados exclusivamente por meio do rastreamento mamográfico é composta por casos de sobrediagnóstico.

O objetivo geral das ações de diagnóstico precoce é diminuir as barreiras de acesso e qualificar a demanda e a oferta de serviços, de forma a possibilitar a confirmação diagnóstica do câncer de mama o mais precocemente possível, bem como garantir a integralidade e a continuidade do cuidado na rede de serviços.

Nesse sentido, são apresentadas, a seguir, as avaliações e discussões de algumas das principais estratégias de diagnóstico precoce preconizadas por pesquisadores e gestores de sistemas de saúde nos últimos anos.

### 4.1. Estratégia de conscientização

Ao final da década de 1990, grandes ensaios clínicos não demonstraram redução da mortalidade por câncer de mama por meio da educação para o autoexame das mamas. Há evidências ainda que a estratégia do ensino do autoexame aumentaria o número de biópsias com resultados benignos (KÖSTERS; GÖTZSCHE, 2013). A partir de então, diversos países passaram a adotar a estratégia de *breast awareness*, que significa estar consciente das alterações normais das mamas relacionadas ao ciclo



menstrual e ao envelhecimento, bem como os sinais e sintomas sugestivos de câncer de mama (THORNTON; PILLARISSETTI, 2008; MCCREADY; LITTLEWOOD; JENKINSON, 2005).

As mamas de cada mulher apresentam características próprias à inspeção (contornos) e palpação (textura) e que variam ao longo do tempo desde a adolescência até a fase adulta e a senescência. A observação e a autopalpação ocasional das mamas podem contribuir para que as mulheres avaliem melhor o que é normal para elas e percebam possíveis mudanças. As alterações, como um nódulo persistente na mama ou um nódulo na axila de aparecimento recente, devem ser valorizadas e merecem uma avaliação médica imediata. Outras alterações como abaulamento ou retração da pele das mamas, eritema ou edema persistentes, mudanças no formato e presença de secreção espontânea pelos mamilos (descarga papilar) também merecem uma avaliação médica.

A estratégia de conscientização destaca a importância do diagnóstico precoce e, na prática, significa orientar a população feminina sobre as mudanças habituais das mamas em diferentes momentos do ciclo de vida e a divulgação dos principais sinais e sintomas do câncer de mama. Estimula também as mulheres a procurarem esclarecimento médico sempre que houver qualquer dúvida em relação a alguma alteração suspeita nas mamas.

Com essa estratégia, estimula-se que cada mulher conheça seu corpo, observe alterações e eventualmente realize a autopalpação das mamas, sempre que se sentir confortável para tal (seja no banho, no momento da troca de roupa ou em outra situação do cotidiano), sem qualquer recomendação de técnica específica, valorizando-se a descoberta casual de pequenas alterações mamárias. Essa estratégia é distinta da antiga recomendação de rastreamento com o método de autoexame das mamas, o qual apresenta técnica padronizada e periodicidade fixa.

Os serviços de saúde devem adequar-se para acolher, esclarecer e realizar os exames diagnósticos adequados a partir dessa demanda. A estratégia de conscientização pode incluir ainda ações de educação para mudar conhecimentos e atitudes sobre o câncer de mama e desconstruir mitos sobre a doença.



#### 4.1.1 Estratégia de conscientização: resultado da revisão sistemática

Na revisão sistemática realizada para elaboração destas Diretrizes, os únicos dois estudos que apresentaram os critérios de elegibilidade definidos previamente foram uma revisão sistemática e um ensaio clínico.

A revisão sistemática (AUSTOKER et al., 2009; ATKINS, 2010) incluída na análise selecionou 15 estudos sobre estratégias de conscientização (entre ensaios randomizados e estudos observacionais), porém apenas seis estudos avaliaram estratégias de conscientização para câncer de mama. As estratégias dos dois estudos foram avaliadas em conjunto com outras alternativas, como o ensino do autoexame das mamas e o estímulo à realização de mamografias de rastreamento. O estudo De Nooijer *et al.* (2004) reuniu, em sua intervenção, o ensino do autoexame das mamas e as informações sobre o rastreamento. O estudo de Gabram *et al.* (2008), além de apresentar uma intervenção mista de incentivo ao rastreamento com mamografia e autoexame, não realizou avaliação da mortalidade e ficou sujeito a vieses característicos da avaliação de intervenções de rastreamento. Vale ressaltar que esse tipo de intervenção mista impossibilita a avaliação da real eficácia das estratégias de conscientização. A pesquisa de Catalano *et al.* (2003) estudou o efeito da campanha chamada *Breast Câncer Awareness Month*, cuja ênfase é o estímulo à mamografia de rastreamento. Um dos desfechos avaliados após a campanha – o número de casos de carcinoma ductal *in situ* diagnosticados – muito provavelmente não apresenta relação com o conhecimento do próprio corpo e dos sinais de alerta (ou de qualquer outra estratégia de diagnóstico precoce) e sim com o estímulo ao rastreamento com mamografia, uma vez que se trata, via de regra, de lesão não palpável detectada apenas em exames de imagem. Os estudos de Rimer *et al.* (2002), Blumenthal *et al.* (2005) e Skinner, Arfken e Waterman (2000) avaliaram apenas desfechos intermediários relacionados à modificação dos conhecimentos das mulheres sobre os temas abordados na intervenção.

Na revisão sistemática de Austoker *et al.* (2009), verificou-se que as evidências para recomendar intervenções de conscientização em nível individual ou comunitário (em populações) são limitadas. Intervenções individuais mostraram benefícios modestos em relação ao conhecimento e às atitudes sobre o câncer em geral. Não foram encontradas evidências para intervenções individuais que promovessem a detecção



precoce. Foram encontradas evidências limitadas de efetividade para intervenções comunitárias em promover conscientização relacionada ao câncer (*cancer awareness*). Os autores também afirmam a existência limitada de evidência sobre campanhas promocionais para a comunidade (população) como promotoras do diagnóstico do câncer de mama em estágios iniciais. A avaliação da única revisão sistemática selecionada indicou tratar-se de estudo com moderada qualidade, por não ter incluído busca na literatura cinzenta e nem investigado o viés de publicação. Dos 15 estudos selecionados, apenas cinco estudos (individuais) tiveram sua qualidade analisada. Nos estudos aplicados em indivíduos, os resultados foram, predominantemente, na mesma direção, enquanto, nos estudos aplicados em comunidades, os resultados foram heterogêneos. A qualidade desses últimos estudos comunitários não foi avaliada e a qualidade daqueles aplicados em pessoas, de forma individual, foi considerada limitada pelos autores da revisão sistemática.

O segundo estudo identificado nesta revisão sistemática foi o único ensaio clínico não incluído na revisão comentada anteriormente (AUSTOKER et al., 2009). Esse estudo foi realizado posteriormente pelo mesmo grupo de pesquisadores que elaborou a revisão sistemática (LINSELL et al., 2009; BURGESS et al., 2009; FORBES et al., 2010, 2011, 2012). Trata-se de ensaio clínico com desenho e condução satisfatórios, com exceção dos seguintes pontos: diferenças entre os grupos de intervenção quanto ao nível de escolaridade; e elevada perda de seguimento. Esse ensaio clínico comparou formas de intervenção de alerta e não trabalhou outros desfechos relacionados ao impacto dessas estratégias. Os pesquisadores responsáveis pelo estudo planejam um novo ensaio clínico para avaliar qual seria a estratégia mais efetiva na redução da apresentação tardia da doença e na sobrevida.

Não foram encontrados estudos avaliativos sobre os possíveis danos das estratégias de conscientização, nem estudos cuja intervenção tenha sido voltada para a conscientização de profissionais de saúde.



#### 4.1.2 Recomendação sobre o diagnóstico precoce utilizando a estratégia de conscientização

**O Ministério da Saúde recomenda a implementação de estratégias de conscientização para o diagnóstico precoce do câncer de mama** (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos).

#### 4.1.3 Discussão sobre a recomendação

Acredita-se que as estratégias de conscientização sejam capazes de antecipar o estágio da doença ao diagnóstico por meio de medidas de comunicação de massa (campanhas) e melhoria do conhecimento e das atitudes sobre câncer em geral, com intervenções educativas individuais. No entanto não existem evidências diretas sobre a eficácia dessas estratégias nos desfechos desejados (estadiamento, sobrevida ou mortalidade). A escassez de evidências identificada na presente revisão sistemática deve-se, provavelmente, ao tipo de intervenção estudada que, em geral, não é alvo de ensaios clínicos.

Outro problema evidenciado é que, muitas vezes, o termo *breast awareness* é utilizado para intervenção que inclui também o estímulo à participação no rastreamento do câncer de mama, o que dificulta a avaliação da eficácia da estratégia de conscientização, em virtude da introdução de vieses que impossibilitam a obtenção de conclusões válidas.

Até o momento, são poucas as evidências acerca do melhor tipo de intervenção de conscientização, o qual, provavelmente, varia de acordo com características da população. Recomenda-se cautela com qualquer generalização sobre o tipo de intervenção mais adequada para gerar consciência, pois diferenças culturais entre países ou mesmo entre regiões de um mesmo país podem ser determinantes na resposta a esse tipo de intervenção educacional.

As estratégias de conscientização devem envolver mensagens sobre conscientização do próprio corpo, conhecimento de aspectos normais das mamas e suas variações ao longo do ciclo menstrual e do envelhecimento, bem como mensagens sobre os sinais de alerta para o câncer de mama.

Para que tenham êxito, essas estratégias devem, necessariamente, contar com a capacitação dos médicos generalistas e demais profissionais de saúde da atenção



primária que participem do atendimento ou das atividades educativas para essa população.

Outra vertente essencial dessa estratégia é a estruturação de uma rede de atenção à saúde preparada para acolher, de forma oportuna, as mulheres com sinais e sintomas suspeitos, garantindo, com qualidade, toda a investigação para confirmação diagnóstica e o subsequente tratamento dos casos com confirmação diagnóstica de câncer de mama.

#### **4.2. Identificação de sinais e sintomas suspeitos na atenção primária**

A construção de um diagnóstico diferencial baseia-se na escolha de testes diagnósticos e na interpretação dos seus resultados e é habilidade essencial aos médicos. O conhecimento da prevalência de câncer de mama, associado a aspectos como faixa etária, queixa principal e características dos sintomas e sinais referidos pela paciente, deve ser interpretado como a probabilidade de a mulher ter a doença antes da realização de testes diagnósticos, e caracteriza-se como probabilidade pré-teste. Os sinais verificados pelo médico no ECM definem a probabilidade pós-teste, e o diagnóstico do câncer de mama depende ainda de testes diagnósticos complementares, os quais são realizados em série (isso é, consecutivos, com a decisão de solicitar o próximo teste da série, considerando os resultados do teste anterior), de forma a modificar a probabilidade pós-teste e possibilitar a indicação mais precisa de confirmação histopatológica da doença por meio de biópsia.

A anamnese e o exame clínico das mamas estão entre os pilares da investigação diagnóstica de pacientes com queixas mamárias, tanto em uma primeira avaliação na atenção primária quanto em consultas em serviços de referência para diagnóstico de doença mamária. Os médicos da atenção primária devem dominar a técnica do ECM e conhecer os principais sinais e sintomas sugestivos de câncer de mama, especialmente aqueles associados às fases iniciais da doença.

Na atenção primária, a avaliação de sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama não visa ao diagnóstico final de neoplasia maligna nem à instituição do tratamento oncológico, pois seu objetivo é a correta classificação de risco de câncer para que a investigação diagnóstica possa prosseguir corretamente (SINGH et al., 2012).



O encaminhamento de casos com baixo risco de câncer para serviços especializados em diagnóstico mamário pode resultar no atraso de pacientes sintomáticos com maior probabilidade de serem diagnosticados com câncer de mama, o que pode ter impacto no seu prognóstico. Ademais, esse encaminhamento excessivo (ou encaminhamento falso-positivo) pode resultar em danos iatrogênicos relativos ao excesso de investigação diagnóstica desnecessária (MCCOWAN et al., 2011). Por outro lado, a retenção na atenção primária de pacientes com sinais e sintomas de alto risco para câncer de mama com pedidos de exames e realização de consultas de seguimento, também pode ter repercussões negativas no prognóstico desses indivíduos (NCC-PC, 2005).

Embora diversos sinais sugestivos de câncer de mama, tais como nódulo mamário, retração da pele ou do mamilo, descarga papilar sanguinolenta e presença de eczema na aréola, sejam conhecidos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007), muitas vezes a diferenciação de grupos de risco de malignidade na atenção primária não é tão óbvia. Diversos estudos, realizados principalmente no Reino Unido, identificaram padrões inadequados de referência de casos suspeitos de câncer de mama na atenção primária, com encaminhamento excessivo de casos de baixo risco para o nível secundário, sem um padrão claro de priorização dos casos de alto risco para diagnóstico de câncer de mama (MCCOWAN et al., 2011).

A revisão sistemática apresentada a seguir teve como objetivo identificar a acuidade do uso de sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama na correta classificação de risco de pacientes com queixas mamárias atendidos na atenção primária.

#### *4.2.1 Identificação de sinais e sintomas suspeitos na atenção primária: resultado da revisão sistemática*

Foram selecionados 15 artigos de acordo com os critérios de elegibilidade definidos previamente. Nenhuma revisão sistemática sobre o tema foi localizada, apenas estudos primários.

O estudo de Hung *et al.* (2006) foi realizado em um hospital de referência na China, para onde mulheres com sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama são encaminhadas com referência urgente ou não urgente, sendo 80% oriundas de médicos



da atenção primária. No estudo, as referências não urgentes foram reclassificadas como urgentes de acordo com os seguintes critérios: pacientes com qualquer nódulo mamário e idade maior do que 50 anos, descarga mamária sanguinolenta, nódulo mamário maior do que 3 cm, e outros sinais sugestivos de malignidade, tais como nódulo mamário de margens irregulares e fixos. Dos pacientes referidos inicialmente com urgência, 19,4% apresentavam malignidade. Essa proporção foi de 22,8% no grupo reclassificado no hospital com os critérios de alto risco e de 1,2% no grupo de baixo risco não reclassificado como referência urgente. Os pacientes referidos inicialmente com urgência não tiveram critérios de classificação avaliados, o que compromete a reprodutibilidade dos resultados do estudo. Da mesma forma, a categoria intitulada “sinais sugestivos de malignidade” também foi mal definida no estudo, dificultando a generalização dos resultados para outros contextos.

O estudo de Cochrane *et al.* (1997) teve como objetivo classificar a adequabilidade dos critérios de referência segundo o protocolo de referência de doenças mamárias do NHS. O percentual de casos com diagnóstico final de câncer foi de 6,3% e, segundo os autores, nenhum dos casos de câncer teria sido perdido com o uso do protocolo. Contudo os autores não avaliaram esse desfecho apenas para as referências com critérios de inclusão, incluindo as referências inapropriadas no cálculo. Ademais, o protocolo utilizado incluía, entre os critérios de referência, qualquer história familiar de câncer de mama e casos de abscessos, e não apenas sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama.

Outro estudo, feito na mesma clínica de diagnóstico mamário do Reino Unido, avaliou os resultados um ano após o protocolo de referência de doenças mamárias do NHS. Esse estudo excluiu as mulheres referidas por história familiar de câncer de mama das análises, porém os autores não comentam sobre a exclusão de casos de abscesso mamário, que é um dos critérios de referência do protocolo. O estudo foca na evolução temporal da adequação das referências após o lançamento do protocolo (COCHRANE *et al.*, 1999).

Outro estudo semelhante foi realizado na Irlanda com o objetivo de avaliar a adesão aos critérios de referência para clínicas especializadas em diagnóstico mamário, que foram divididas nas categorias: urgente (duas semanas), precoce (seis semanas) e de rotina (12 semanas) (NEARY *et al.*, 2011). O percentual de confirmação de câncer de



mama foi significativamente maior no grupo de referência urgente (10,5%) do que nos outros dois grupos (0,4%). A sensibilidade dos critérios de classificação de referência urgente foi de 91% para o diagnóstico de câncer de mama. Contudo o artigo não inclui a descrição de todos os critérios clínicos utilizados, e os casos de abscesso mamário foram considerados entre os critérios de referência urgente.

Um estudo realizado em outra unidade de diagnóstico mamário na Irlanda avaliou, de forma retrospectiva, todos os pacientes cujo sintoma principal havia sido descarga papilar, com o objetivo de determinar a proporção de confirmação de câncer nesses casos (DOLAN et al., 2010). Em 5% dos casos, foi diagnosticado câncer de mama. As características identificadas como preditoras independentes do diagnóstico de câncer, no modelo de regressão logística, foram idade de 50 anos ou mais, descarga papilar sanguinolenta, presença concomitante de nódulo mamário palpável no ECM e descarga papilar originária de apenas um ducto.

O estudo de Cid *et al.* (2004) avaliou a acuidade do ECM normal para descartar o diagnóstico de câncer de mama em mulheres com nódulos mamários detectados por elas mesmas. Em 83% dos casos, não havia alteração na ultrassonografia. Em 17% dos casos, a ultrassonografia detectou cistos e lesões sólidas, das quais 0,7% eram câncer de mama, os quais corresponderam a três casos de câncer de mama de menos de 8 mm, sendo um deles oculto à mamografia.

Um outro estudo, realizado em uma unidade de diagnóstico mamário no Reino Unido, comparou a acuidade da detecção de nódulos mamários suspeitos feita pelas pacientes com a do ECM realizado pelos médicos da atenção primária (DONNELLY, 2010). Os resultados mostraram uma sensibilidade de 95% e especificidade de 59% na detecção feita pelas mulheres e uma sensibilidade 98% e especificidade de 34% no ECM realizado pelos médicos. Em 46 pacientes encaminhadas com nódulos detectados apenas pelos médicos, quatro casos de câncer foram detectados, três dos quais em mulheres com demência.

O estudo de Seltzer (2004) avaliou o poder preditivo da faixa etária e de sinais e sintomas suspeitos, em uma série com 10 mil casos consecutivos de mulheres referenciadas para avaliação especializada por suspeita de câncer de mama. Os resultados do estudo demonstraram que nenhum dos sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama conseguiu resultar em mais de 5% de probabilidade de diagnóstico de



malignidade em mulheres com menos de 50 anos. Algumas das limitações do estudo foram a ausência de descrição detalhada dos sinais e sintomas e a inclusão de mamografia alterada como uma das categorias de análise, sendo que essa poderia corresponder à mamografia de rastreamento.

O estudo de McCowan *et al.* (2011) teve como objetivo desenvolver e validar uma regra de predição clínica em mulheres com sinais e sintomas mamários, para subsidiar a referência de casos suspeitos na atenção primária. Uma série de casos consecutivos atendidos em uma clínica de diagnóstico mamário de referência foi usada para o desenvolvimento da regra de predição clínica. Outra coorte com todos os pacientes atendidos com sinais e sintomas mamários por 11 médicos de atenção primária da região, no período de estudo, foi utilizada para validar o modelo preditivo. Os autores elaboraram ainda uma tabela simplificada para pontuação e propuseram um ponto de corte na escala de referência para o nível secundário, correspondente a uma probabilidade pós-teste de 5% a 8% de diagnóstico de câncer de mama. O modelo de regressão logística mostrou que os preditores independentes do câncer de mama foram aumento da idade, presença de nódulo mamário, espessamento da pele da mama, presença de linfadenopatia e presença de nódulo mamário com 2 cm ou mais. Além desses fatores prognósticos, os pesquisadores observaram ainda que todas as pacientes que tiveram nódulos mamários aderidos à pele ou à parede torácica tiveram posterior confirmação do diagnóstico de câncer. Todos os casos de câncer confirmados na coorte de validação foram categorizados pelo modelo preditivo nos dois grupos de maior risco.

O artigo de Eberl *et al.* (2008) mostrou os resultados de um estudo longitudinal prospectivo com pacientes que buscaram consulta médica em ambulatórios de médicos de família, entre 1985 e 2003, na Holanda. Do total de pacientes com queixas mamárias, apenas 3,2% tiveram posteriormente o diagnóstico de câncer de mama confirmado, sendo que essa proporção subiu para 8% quando consideradas apenas as mulheres com nódulo mamário. O sintoma mais frequente foi mastalgia e correspondeu a 48% das queixas mamárias, seguida pelo nódulo mamário, que representou 29% do total. Entre todos os sinais e sintomas estudados, o nódulo mamário foi o que mais aumentou a razão de verossimilhança do diagnóstico de câncer de mama (15,04%; IC 95%: 11,74 – 19,28), enquanto a mastalgia não apresentou resultado estatisticamente significativo (1,78; IC 95%: 0,99 – 3,20). Em pacientes que não referiram a presença de nódulo



mamário, a razão de verossimilhança negativa foi de 0,88 (IC 95%: 0,85 – 0,91) (EBERL et al., 2008).

O estudo de Laver *et al.* (1999), realizado no Reino Unido antes da instituição de diretrizes de referência de casos suspeitos de câncer de mama, informou que, das pacientes referenciados para clínicas especializadas em diagnóstico mamário, 8% tiveram o diagnóstico de câncer de mama. Casos de mulheres sem queixas, mas com história familiar de câncer de mama também foram incluídos no estudo. Das mulheres com câncer, 96% tinham mais de 40 anos e 91% apresentaram nódulo mamário.

Outro estudo do Reino Unido analisou os casos suspeitos encaminhados da atenção primária para avaliar o valor preditivo das diretrizes para referência urgente (MCCAIN et al., 2011). Considerando os critérios de referência urgente, os médicos da atenção primária, comparados aos médicos da atenção secundária, apresentaram uma avaliação mais sensível (91% *versus* 86%) e menos específica (39% *versus* 76%). Os autores defendem que a sensibilidade e a especificidade do protocolo de encaminhamento aumentariam, caso tal protocolo fosse modificado para um modelo mais simples, contendo apenas três critérios para referência urgente: mulheres com mais de 30 anos com nódulo mamário; mulheres com mais de 30 anos com nodularidade assimétrica; ou homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral.

A publicação do *National Collaborating Centre for Primary Care* (NCC-PC), da Inglaterra, apresentou diretrizes clínicas para referência de casos suspeitos de câncer na atenção primária, sendo que essas foram elaboradas com base em uma revisão sistemática sem metanálise, com a participação do Royal College of General Practitioners e da Universidade de Leicester (UNIVERSITY OF LEICESTER, 2005). Essas diretrizes foram adotadas pelo sistema de saúde do Reino Unido (NHS). Os sinais e sintomas considerados como critérios para encaminhamento urgente foram: nódulos mamários bem definidos de consistência endurecida e fixos ou que aumentam de tamanho em mulheres de qualquer idade; nódulos persistentes em mais de um ciclo menstrual em mulheres com mais de 30 anos; qualquer nódulo mamário em mulheres na pós-menopausa ou com história prévia de câncer de mama; distorção do mamilo de início recente; descarga papilar espontânea unilateral e sanguinolenta; lesão eczematosa da pele que não responde a tratamento tópicos; homens com mais de 50 anos e com massa subareolar unilateral. Todas essas recomendações foram elaboradas a partir de



evidências descritas como “C” ou “D” e baseadas, respectivamente, em nível de evidência III ou IV, segundo a classificação do Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Segundo essa classificação, as evidências de nível III seriam baseadas em estudos observacionais ou série de casos bem desenhados, e o nível IV seria baseado em opinião de especialistas. As evidências de nível III foram baseadas nos 19 artigos selecionados com critérios de elegibilidade pouco restritos, refletindo na seleção de muitos estudos fora do escopo das diretrizes.

O estudo de Barton, Elmore e Fletcher (1999) foi identificado na revisão do NCC-PC e avaliou o subsequente diagnóstico de câncer em uma série de casos de mulheres com sinais e sintomas mamários atendidas na atenção primária da *Health Maintenance Organization* (HMO) nos Estados Unidos, entre 1983 e 1993. Os resultados mostraram que, para nódulo mamário, o VPP para câncer de mama foi de 10,7% (IC 95%: 4,6 – 16,9). Para alterações suspeitas da pele ou do mamilo (incluindo descarga papilar), esses valores foram de 3% (IC 95%: 2,8 – 8,8), enquanto as queixas de mastalgia ou de sensação tátil de granulose nas mamas não foram associadas significativamente ao diagnóstico de câncer.

Em uma série de casos de pacientes com queixas mamárias atendidas em uma clínica de diagnóstico mamário de demanda espontânea em Gana, dos casos em que a mastalgia era um sintoma isolado, apenas 1,24% tiveram um subsequente diagnóstico de câncer. Já entre os casos em que a dor mamária esteve associada a outro sinal suspeito – nódulo mamário, na maioria dos casos – 16% apresentaram diagnóstico de câncer de mama (CLEGG-LAMPTEY et al., 2007).

Um estudo, realizado em um Hospital Universitário na Índia, avaliou a acuidade do ECM na identificação de nódulos mamários malignos e benignos. A sensibilidade do ECM foi de 94,5% e a especificidade foi de 87,7%. O estudo analisou ainda algumas características classicamente associadas à malignidade dos nódulos, que apresentaram boa especificidade para o diagnóstico de câncer, porém baixa sensibilidade. Do total de nódulos malignos, apenas 34% eram fixos, 60% tinham consistência endurecida e 51% tinham margens irregulares (RAVI; RODRIGUES, 2012). No entanto, a aplicabilidade desse estudo para a presente recomendação é baixa, uma vez que a avaliação com ECM foi realizada em regime ambulatorial no próprio hospital, provavelmente, por



especialistas e, portanto, em um contexto diferente do analisado nesta revisão sistemática.

Embora os artigos selecionados apresentem resultados consistentes quanto à avaliação dos diversos sinais e sintomas, poucos definem medidas de acuidade diagnóstica e apenas um apresenta a avaliação da classificação de risco de malignidade baseada em um conjunto de sinais e sintomas (MCCAIN et al., 2011). Esse único estudo fornece poucos detalhes na descrição dos sinais e sintomas usados (MCCAIN et al., 2011). No entanto esse pouco detalhamento é uma opção viável para critérios de referência da atenção primária, uma vez que existem indícios de que muitos sinais classicamente associados às neoplasias mamárias são pouco sensíveis (RAVI; RODRIGUES, 2012).

De todos os artigos selecionados, o único que apresenta uma proposta de síntese de evidências é a diretriz elaborada pela NCC-PC (2005), que, apesar de antiga, continua sendo citada como referência em documentos mais recentes do NHS (WILLETT; MICHELL; MARTIN, 2010). Contudo, a síntese realizada foi apenas qualitativa e a descrição dos estudos selecionados não revelou medidas de acuidade diagnóstica ou número de resultados falso-positivos ou falso-negativos. Os próprios autores reconhecem que as recomendações e os critérios de referência foram baseados em opiniões de especialistas ou série de casos (UNIVERSITY OF LEICESTER, 2005).

#### *4.2.2 Recomendação sobre a identificação de sinais e sintomas suspeitos*

**O Ministério da Saúde recomenda** que os seguintes **sinais e sintomas sejam considerados como de referência urgente** para serviços de diagnóstico mamário (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos):

- Qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos.
- Nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual.
- Nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade.
- Descarga papilar sanguinolenta unilateral.
- Lesão eczematosa da pele que não responde a tratamento tópicos.



- Homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral.
- Presença de linfadenopatia axilar.
- Aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja.
- Retração na pele da mama.
- Mudança no formato do mamilo.

#### *4.2.3 Discussão sobre a recomendação*

A definição de protocolos de referência para investigação diagnóstica de casos suspeitos na atenção primária deve ser fortemente recomendada. No entanto, os estudos existentes não permitem definir com precisão qual seria o melhor protocolo, e os protocolos existentes (inclusive o recomendado acima) precisam ainda de melhor avaliação e validação. É importante salientar que um protocolo de encaminhamento para investigação diagnóstica não visa a restringir a liberdade de decisão do médico, mas sim ser um auxílio no raciocínio clínico.

Diversos estudos apontam que cerca de 90% dos casos de câncer de mama apresentam-se inicialmente como nódulo mamário (MCCOWAN et al., 2011; COCHRANE et al., 1997). A associação de nódulo mamário com outros sinais e sintomas também aumenta a probabilidade do diagnóstico de câncer de mama. É fundamental estabelecer a diferença entre um nódulo suspeito e uma sensação tátil de mama granulosa, uma vez que essa última, em geral, não está associada à malignidade (BARTON; ELMORE; FLETCHER, 1999). Características específicas para malignidade, tais como pouca mobilidade, consistência endurecida e margens irregulares aumentam a suspeita de câncer, mas não devem ser consideradas como condições necessárias para a referência das pacientes, pois, em função da baixa sensibilidade das mesmas, isso resultaria em atraso na investigação diagnóstica na maioria dos casos iniciais de câncer (RAVI; RODRIGUES, 2012; MCCOWAN et al., 2011). A ausência de nódulo mamário diminui muito a probabilidade do diagnóstico de câncer (EBERL et al., 2008).

A mastalgia é a queixa mamária mais comum na atenção primária (EBERL et al., 2008) e pode ocorrer em até dois terços de todas as mulheres durante a sua vida reprodutiva. Geralmente está associada a alterações fisiológicas ou doenças benignas.



Contudo mulheres com essa queixa também devem ter suas mamas examinadas, uma vez que a associação da mastalgia com outros sinais e sintomas aumenta a probabilidade do diagnóstico de câncer e a sua ausência garante segurança para um primeiro acompanhamento da evolução na atenção primária (CLEGG-LAMPTEY et al., 2007). A dor mamária faz parte ainda do quadro clínico do carcinoma inflamatório de mama, acompanhando de aumento de volume mamário e edema da pele, com aspecto característico de casca de laranja ou *peau d'orange*.

Pacientes com sinais e sintomas definidos nessa recomendação devem ser referenciados para centros de diagnóstico mamário de forma urgente. Esses pacientes devem ter prioridade na referência com relação às mulheres com mamografias de rastreamento alteradas ou com sinais e sintomas não sugestivos de câncer de mama, pois a proporção de casos em que o câncer de mama será confirmado é muito maior, ficando em torno de 10% (NEARY et al., 2011; SELTZER, 2004, PATEL; SMITH; REID, 2000). O retardo do encaminhamento dos casos de alta suspeição, com consultas de seguimento e com pedidos de exames complementares na atenção primária, pode ter repercussões negativas no prognóstico e deve ser evitado (UNIVERSITY OF LEICESTER, 2005). Portanto, recomenda-se que as consultas de investigação diagnóstica nos serviços de diagnóstico mamário tenham suas vagas reguladas de forma a viabilizar a priorização do atendimento de pacientes com sinais e sintomas suspeitos e garantir o pronto acesso a esses pacientes. Para que a regulação da assistência seja possível, dentro da Rede de Atenção à Saúde, é preciso que os critérios clínicos de encaminhamento sejam explícitos e padronizados de forma a permitir a classificação dos casos quanto ao risco de diagnóstico de câncer de mama.

Com relação à organização dos serviços de atenção primária, é preciso ressaltar a necessidade de possibilitar consultas de urgência para mulheres e homens sintomáticos sem a necessidade de agendamento prévio. A rotina dos serviços de saúde deve possibilitar a inserção imediata desses pacientes em agenda de demanda espontânea, encaixe ou espaços de acolhimento. Tecnologias leves, como a realização de anamnese e ECM permitem uma grande capilaridade do acesso a essa primeira etapa da investigação diagnóstica do câncer de mama.

Com relação ao nível secundário, é fundamental que os serviços de diagnóstico mamário tenham autonomia para esgotar a investigação diagnóstica de cada caso



suspeito referenciado, sem a necessidade de retornar à atenção primária após o resultado de cada exame de confirmação diagnóstica.

A organização da assistência na atenção primária e secundária é fundamental para que a estratégia de conscientização (*breast awareness*) tenha efetividade. O acesso à confirmação diagnóstica dos casos suspeitos deve ser garantido por meio de mecanismos como a regulação de vagas, que deve priorizar os casos sintomáticos e, especialmente, os casos com os sinais e sintomas suspeitos descritos nessa recomendação.

### **4.3 Confirmação diagnóstica em um único serviço**

A organização da rede de atenção à saúde é fundamental para o sucesso das ações de diagnóstico precoce e deve contemplar alguns aspectos centrais, tais como: facilidade de acesso; agilidade no tempo até o atendimento e a resolução das necessidades de saúde; qualidade do processo de confirmação diagnóstica; garantia da integralidade e continuidade do cuidado; enfim, tudo aquilo já descrito na introdução deste documento.

Alguns estudos evidenciam que sinais e sintomas suspeitos encaminhados da atenção primária, como os descritos na seção anterior, têm o diagnóstico de câncer de mama confirmado em cerca de 10% dos casos (HARCOURT et al., 1998), sendo muitas vezes maior do que a proporção de casos confirmados com o rastreamento mamográfico. Além disso, existem evidências de que o tempo entre a suspeita diagnóstica e a confirmação do diagnóstico apresenta impacto nos resultados finais (prognóstico), ao contrário do que ocorre com o rastreamento, em que esse tempo e impacto ainda não estão bem determinados. Isso deve ser explicado pela elevada proporção de casos sobrediagnosticados identificados no rastreamento mamográfico que nunca iriam evoluir clinicamente.

Estudo publicado por Richards *et al.* (1999a) apresentou uma revisão sistemática de 87 estudos com informações sobre atraso e sobrevida em câncer de mama. Em 38 desses estudos, havia dados disponíveis de sobrevida em cinco anos, cujos resultados mostraram que essa sobrevida foi significativamente menor para pacientes com longos atrasos (mais de três meses entre o começo dos sintomas e o início do tratamento). A



magnitude do ganho na sobrevida em cinco anos para as mulheres com atrasos menores do que três meses foi de 5% (RICHARDS et al., 1999a). Análise de alguns estudos dessa revisão, juntamente com um estudo no Reino Unido, mostrou que, para o mesmo estágio clínico, a duração dos sintomas tem pouco ou nenhum efeito na sobrevida (RICHARDS et al., 1999a, 1999b). Portanto, as evidências sugerem que atrasos afetam a sobrevida por meio da progressão da doença (UNGER-SALDAÑA; INFANTE-CASTAÑEDA, 2009). O intervalo menor do que três meses deve ser analisado com ressalvas, uma vez que as células do câncer de mama podem se disseminar precocemente no curso da doença e existe grande heterogeneidade na história natural desse câncer. Entretanto, como assinalado, quanto maior o atraso, maior a probabilidade da progressão clínica (REZENDE et al., 2009). No estudo de Kothari e Fentiman (2003), atrasos no diagnóstico maiores do que quatro meses apresentaram impacto na sobrevida. Muito embora a discussão sobre a questão do atraso e da sobrevida esteja bem documentada em mulheres sintomáticas, a influência do atraso nas anormalidades encontradas no rastreamento (em mulheres assintomáticas) ainda é pouco estudada (OLIVOTTO et al., 2002).

Uma das estratégias utilizadas para diminuir o tempo até o diagnóstico de lesões com sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama é a existência de clínicas para confirmação diagnóstica em uma única etapa (*one-stop clinics*). Essa proposta permite que, nos casos suspeitos, toda a investigação diagnóstica seja feita em um único centro de referência e em apenas um dia, incluindo exames de imagem, citologia e biópsia.

Além da possibilidade de diminuir o tempo até a confirmação diagnóstica, essa conduta concentraria a *expertise* assistencial, tanto em exame clínico quanto em métodos de imagem, citologia e biópsia mamária, o que poderia diminuir os casos falso-negativos no processo de investigação diagnóstica.

#### 4.3.1 Confirmação diagnóstica em um único serviço: resultado da revisão sistemática

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para responder à pergunta sobre a efetividade da confirmação diagnóstica do câncer de mama em uma única etapa em comparação ao modelo tradicional de organização dos serviços. Os desfechos definidos foram: tempo entre a suspeita e a confirmação diagnóstica; estadiamento



clínico; e danos relativos ao processo de investigação diagnóstica. No final desse processo, dois estudos atenderam os critérios de elegibilidade e foram selecionados.

O estudo observacional de Salih, Webb e Bates (1999) comparou o livre acesso à marcação de exames com a realização de avaliação tríplice (ECM, exames de imagem e punção aspirativa por agulha fina ou *core biopsy*) em um único centro de referência, cujos casos oriundos de rastreamento foram excluídos. O tempo mediano entre o encaminhamento do generalista e o diagnóstico final de câncer da mama foi menor nas clínicas para confirmação diagnóstica em uma única etapa (29 dias *versus* 53 dias). Entretanto os casos referidos às clínicas para confirmação diagnóstica em uma única etapa apresentavam um prognóstico pior e doença mais avançada, o que pode ter interferido no resultado. Nesse caso, a investigação mais rápida poderia ter sido influenciada pela maior gravidade dos casos e obviedade do diagnóstico do câncer de mama na linha de base do estudo. Os três casos com maior atraso na confirmação diagnóstica (cinco, sete e 12 meses) ocorreram em virtude de dificuldades diagnósticas, mesmo após o encaminhamento para clínicas de diagnóstico mamário por parte do médico generalista.

O estudo de Eltahir *et al.* (1999) trata de uma série de casos sem grupo de comparação, cujo objetivo foi aferir a acuidade diagnóstica da avaliação tríplice em uma clínica para confirmação diagnóstica em uma única etapa. Além das limitações oriundas do desenho do estudo, os autores não avaliaram nenhum dos desfechos definidos para a presente revisão sistemática. Por fim, o ano de realização do estudo pode comprometer a generalização dos achados para a prática clínica atual.

Além dos dois estudos selecionados, foi identificado ainda o ensaio clínico randomizado de Dey *et al.* (2002), que comparou o modelo de atendimento tradicional com as clínicas para confirmação diagnóstica em uma única etapa. Contudo esse foi eliminado por incluir mulheres oriundas do rastreamento e por não abordar nenhum dos desfechos previamente estabelecidos nos critérios de seleção para essa revisão sistemática (o estudo em questão avaliou apenas os custos e a ansiedade das mulheres). Outro ensaio clínico randomizado elaborado sobre o tema (HARCOURT *et al.*, 1998) também abordou apenas desfechos psicológicos não incluídos previamente no protocolo dessa revisão sistemática.



#### 4.3.2 Recomendação sobre a confirmação diagnóstica em um único serviço

O **Ministério da Saúde recomenda** que toda a avaliação diagnóstica do câncer de mama, após a identificação de sinais e sintomas suspeitos na atenção primária, seja feita em **um mesmo centro de referência** (recomendação favorável fraca: os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos, quando comparados à organização tradicional dos serviços de investigação diagnóstica).

#### 4.3.3 Discussão sobre a recomendação

A intervenção estudada guarda estreita correlação com a existência de uma estrutura adequada e, com a organização dos serviços de saúde, de certa forma, já era esperado que existissem poucos estudos de qualidade avaliando essa estratégia de intervenção. Inclusive, não foram encontrados estudos que comparassem os danos associados às diferentes estratégias de investigação diagnóstica ou o impacto na redução do estadiamento clínico no momento do diagnóstico.

Atualmente, ainda há limitada evidência de que existe redução no tempo de confirmação diagnóstica quando toda a avaliação diagnóstica é realizada em um mesmo centro de referência, após o encaminhamento inicial de caso suspeito pela médico generalista (SALIH; WEBB; BATES, 1999). Portanto, a presente recomendação deve ser relativizada, caso existam outras formas de organização de serviços que garantam a confirmação diagnóstica em um tempo menor do que três meses. No estudo de Salih, Webb e Bates (1999), a diferença do número de dias entre os dois tipos de organização da investigação diagnóstica foi de 24 dias, sendo bastante inferior ao tempo de três meses, que é considerado como crítico do ponto de vista clínico (RICHARDS et al., 1999a).

Na literatura, há heterogeneidade na definição de clínicas para confirmação diagnóstica em uma única etapa, por vezes incluindo a prática de liberação dos resultados dos exames no mesmo dia (ELTAHIR et al., 1999; DEY et al., 2002). Em outros casos, a principal característica das clínicas para confirmação diagnóstica em uma única etapa é a presença de toda a avaliação diagnóstica no mesmo centro (SALIH; WEBB; BATES, 1999). Dey *et al.* (2002) afirmam que, mesmo em um centro de referência (*dedicated breast clinic*) onde não disponibilizam o resultado dos exames em um mesmo dia, cerca de 50% recebiam o diagnóstico no primeiro dia de atendimento. Embora seja recomendável que a confirmação diagnóstica seja feita no menor tempo



possível (especialmente nos casos com sinais e sintomas suspeitos), as evidências disponíveis são insuficientes para concluir se existem vantagens na liberação do resultado do diagnóstico do câncer de mama no mesmo dia da primeira visita ao centro de referência.

Como nove entre dez mulheres encaminhadas para um centro de diagnóstico mamário com quadro clínico suspeito não apresentam câncer – mesmo com um bom padrão de encaminhamento da atenção primária –, a rapidez na investigação diagnóstica poderia aliviar a ansiedade da maioria das pacientes (HARCOURT et al., 1998). No entanto, aparentemente, enquanto o impacto de oferecer resultados de exames no mesmo dia visa apenas a diminuir a ansiedade das pacientes em curto prazo, isso pode resultar no aumento de exames (DEY et al., 2002) e em maiores níveis de depressão em mulheres que têm o diagnóstico de câncer confirmado no mesmo dia, sem que haja um acompanhamento psicológico especial (HARCOURT et al., 1998).

Por fim, é importante destacar que a constituição de centros de referência deve ser acompanhada de protocolos de encaminhamento de pacientes da atenção primária baseados no risco de diagnóstico do câncer de mama, sob pena de comprometimento dessa estratégia (PATEL; SMITH; REID, 2000).



## REFERÊNCIAS

ATKINS, L. Interventions to increase cancer awareness and promote early presentation: a systematic review. In: Abstracts of the British Psychosocial Oncology Society. **Psycho-Oncology**, Chichester, v. 19, p. S1-20, 2010. Supplement 3.

AUSTOKER, J. et al. Interventions to promote cancer awareness and early presentation: systematic review. **British Journal of Cancer**, London, v. 101, p. S31-9, dec. 2009. Supplement 2.

BARTON, M. B.; ELMORE, J. G.; FLETCHER, S. W. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 130, n. 8, p. 651-657, apr. 1999.

BLUMENTHAL, D. S. et al. Impact of a two-city community cancer prevention intervention on African Americans. **Journal of the National Medical Association**, New York, v. 97, n. 11, p. 1479-1488, nov. 2005.

BURGESS, C. C. et al. Promoting early presentation of breast cancer by older women: a preliminary evaluation of a one-to-one health professional-delivered intervention. **Journal of Psychosomatic Research**, London, v. 67, n. 5, p. 377-387, nov. 2009.

CATALANO, R. et al. Evaluating a campaign to detect early stage breast tumors in the United States. **European Journal of Epidemiology**, [Rome], v. 18, n. 6, p. 545-550, 2003.

CID, J. A. et al. Woman feels breast lump--surgeon cannot: the role of ultrasound in arbitration. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 40, n. 14, p. 2053-2055, sept. 2004.

CLEGG-LAMPTEY, J. N. et al. Breast cancer risk in patients with breast pain in Accra, Ghana. **East African Medical Journal**, Kenya, v. 84, n. 5, p. 215-218, may. 2007.

COCHRANE, R. A. et al. Evaluation of general practitioner referrals to a specialist breast clinic according to the UK national guidelines. **European journal of Surgical Oncology**, London, v. 23, n. 3, p. 198-201, jun. 1997.

COCHRANE, R. A. et al. The National Breast Referral Guidelines have cut down inappropriate referrals in the under 50s. **European Journal of Surgical Oncology**, London, v. 25, n. 3, p. 251-254, jun. 1999.

DE NOOIJER, J. et al. Short- and long-term effects of tailored information versus general information on determinants and intentions related to early detection of cancer. **Preventive Medicine**, New York, v. 38, n. 6, p. 694-703, jun. 2004.

DEY, P. et al. Costs and benefits of a one stop clinic compared with a dedicated breast clinic: randomised controlled trial. **BMJ**, London, v. 324, n. 7336, p. 507, mar. 2002.



DOLAN, R. T. et al. Nipple discharge and the efficacy of duct cytology in evaluating breast cancer risk. *The Surgeon, Edinburgh*, v. v. 8, n. 5, p. 252-258, oct. 2010.

DONNELLY, J. Breast lump detection: who is more accurate, patients or their GPs? **International Journal of Clinical Practice**, Esher, v. 64, n. 4, p. 439-441, mar. 2010.

EBERL, M. M. et al. Characterizing breast symptoms in family practice. **Annals of Family Medicine**, Leawood, v. 6, n. 6, p. 528-533, nov./dec. 2008.

ELTAHIR, A. et al. The accuracy of "one-stop" diagnosis for 1,110 patients presenting to a symptomatic breast clinic. **Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh**, Edinburgh, v. 44, n. 4, p. 226-230, aug. 1999.

FORBES, L. J. et al. A promoting early presentation intervention increases breast cancer awareness in older women after 2 years: a randomised controlled trial. **British Journal of Cancer**, London, v. 105, p. 18-21, 2011.

FORBES, L. J. L. et al. Promoting early presentation of breast cancer in older women: implementing an evidence-based intervention in routine clinical practice. **Journal of Cancer Epidemiology**, [Cairo], v. 2012, 2012.

FORBES, L. J. L. et al. Promoting early symptomatic presentation in older women with breast cancer in the NHS breast screening programme. **Breast Cancer Research**, London, v. 12, 2010. Supplement 3.

GABRAM, S. G. et al. Effects of an outreach and internal navigation program on breast cancer diagnosis in an urban cancer center with a large African-American population. **Cancer**, New York, v. 113, n. 3, p. 602-607, aug. 2008.

HARCOURT, D. et al. Evaluation of a one-stop breast lump clinic: a randomized controlled trial. **The Breast**, v. 7, n. 6, p. 314-319, dec. 1998.

HUNG, W. K. et al. Triaging referral to a specialist breast clinic. **ANZ Journal of Surgery**, Carlton, v. 76, n. 5, p. 310-312, may 2006.

KÖSTERS, J. P.; GØTZSCHE, P. C. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 2, 2013.

KOTHARI, A.; FENTIMAN, I. S. Diagnostic delays in breast cancer and impact on survival. **International journal of clinical practice**, Esher, v. 57, n. 3, p. 200-203, apr. 2003.

LAVAR, R. C. et al. The management of women with breast symptoms referred to secondary care clinics in Sheffield: implications for improving local services. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, London, v. 81, n. 4, p. 242-247, jul. 1999.

LINSELL, L. et al. A randomised controlled trial of an intervention to promote early presentation of breast cancer in older women: effect on breast cancer awareness. **British Journal of Cancer**, London, v. 101, p. S40-48, dec. 2009. Supplement 3.



MCCAIN, S. et al. Referral patterns, clinical examination and the two-week-rule for breast cancer: a cohort study. **The Ulster Medical Journal**, Belfast, v. 80, n. 2, p. 68-71, may 2011.

MCCOWAN, C. et al. Identifying suspected breast cancer: development and validation of a clinical prediction rule. **The British Journal of General Practice**, London, v. 61, n. 586, p. 205-214, 2011.

MCCREADY, T.; LITTLEWOOD, D.; JENKINSON, J. Breast self-examination and breast awareness: a literature review. **Journal of Clinical Nursing**, Oxford, p. v. 14, n. 5, p. 570-578, may 2005.

NEARY, M. et al. NCCP breast cancer referral guidelines--are breast cancer patients prioritised? **Irish Medical Journal**, Dublin, n. 104, n. 2, p. 39-41, feb. 2011.

OLIVOTTO, I. A. et al. Influence of delay to diagnosis on prognostic indicators of screen-detected breast carcinoma. **Cancer**, New York, v. 94, n. 8, p. 2143-2150, apr. 2002.

PATEL, R. S.; SMITH, D. C.; REID, I. One stop breast clinics-victims of their own success? A prospective audit of referrals to a specialist breast clinic. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 26 n. 5, p. 452-454. aug. 2000.

RAVI, C.; RODRIGUES, G. Accuracy of clinical examination of breast lumps in detecting malignancy: a retrospective study. **Indian Journal of Surgical Oncology**, New Delhi, v. 3, n. 2, p. 154-157, jun. 2012.

REZENDE, M.C.R. et al. Causas do retardo na confirmação diagnóstica de lesões mamárias em mulheres atendidas em um centro de referência do Sistema Único de Saúde no Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 2, p. 75-81, 2009.

RICHARDS, M. A. et al. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. **Lancet**, London, v. 353, n. 9159, p. 1119-1126, apr. 1999a.

RICHARDS, M. A. et al. The influence on survival of delay in the presentation and treatment of symptomatic breast cancer. **British Journal of Cancer**, London, v.79, n. 5-6, p. 858-864, 1999b.

RIMER, B. K. et al. Effects of a mammography decision-making intervention at 12 and 24 months. **American journal of preventive medicine**, [New York], v. 22, n. 4, p. 247-257, may 2002.

SALIH, A.; WEBB, W. M.; BATES, T. Does open-access mammography and ultrasound delay the diagnosis of breast cancer? **Breast**, Edinburgh, v. 8, n. 3, p. 129-132, jun. 1999.

SELTZER, M. H. Breast complaints, biopsies, and cancer correlated with age in 10,000 consecutive new surgical referrals. **The Breast Journal**, Cambridge, v. 10, n. 2, p. 111-117, mar./apr. 2004.



SINGH, S. et al. Chapter 7: grading a body of evidence on diagnostic tests. **Journal of general internal medicine**, [Philadelphia], v. 27, p. S47-55, jun. 2012. Supplement 1.

SKINNER, C. S.; ARFKEN, C. L.; WATERMAN, B. Outcomes of the learn, share & live breast cancer education program for older urban women. **American Journal of Public Health**, Washington, DC, v. 90, n. 8, p. 1229-1234, aug. 2000.

THORNTON, H.; PILLARISSETTI, R. R. Breast awareness and 'breast self-examination' are not the same. What do these terms mean? Why are they confused? What can we do? **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 44, n. 15, p. 2118-21, 2008.

UNGER-SALDAÑA, K.; INFANTE-CASTAÑ, C. Delay of medical care for symptomatic breast cancer: a literature review. **Salud Pública de México**, [México], v. 51, p. 270-285, 2009. Suplemento 2.

UNIVERSITY OF LEICESTER. Clinical Governance Research and Development Unit. Department of Health Sciences. **Referral Guidelines for Suspected Cancer in Adults and Children**. London: Royal College of General Practitioners, 2005.

WILLETT, A. M.; MICHELL, M. J.; MARTIN, J. R. L. (Ed.). **Best practice diagnostic guidelines for patients presenting with breast symptoms**. [London]: [Association of Breast Surgery], 2010. Disponível em: <[http://www.associationofbreastsurgery.org.uk/media/4585/best\\_practice\\_diagnostic\\_guidelines\\_for\\_patients\\_presenting\\_with\\_breast\\_symptoms.pdf](http://www.associationofbreastsurgery.org.uk/media/4585/best_practice_diagnostic_guidelines_for_patients_presenting_with_breast_symptoms.pdf)>. Acesso em: 24 jul. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes: Module 3: Early Detection**. Geneva, 2007.



## GLOSSÁRIO

**Autoexame das mamas (AEM):** método de rastreamento sistemático, em que mulheres sem sinais e sintomas realizam uma técnica padronizada de observação e palpação das mamas e estruturas anatômicas acessórias em uma determinada periodicidade (geralmente mensal, após o término da menstruação, caso a mulher esteja no período reprodutivo). Em virtude de sua padronização, esse método precisa ser ensinado por meio de cursos, vídeos, folhetos ou instrução fornecida por profissionais de saúde.

**Benefício líquido:** benefício menos o dano da intervenção na população.

**Câncer de intervalo:** câncer diagnosticado entre duas rodadas de um rastreamento periódico, em função de surgimento de sinais e sintomas, pouco tempo após um resultado negativo (normal) no teste de rastreamento.

**Detecção precoce:** identificação de uma doença ou enfermidade em um estágio inicial, quando existe um alto potencial de cura. Existem duas estratégias de detecção precoce: o diagnóstico precoce e o rastreamento.

**Diagnóstico precoce:** identificação de uma doença ou enfermidade em sua fase inicial, a partir de sinais e sintomas percebidos pelo paciente, os quais motivaram uma consulta. Pressupõe curto espaço de tempo entre a percepção de sintomas e a confirmação diagnóstica. Geralmente as estratégias de diagnóstico precoce envolvem a educação de profissionais de saúde e da população em geral para a identificação de sinais e sintomas precoces de uma determinada doença ou enfermidade, promovendo um rápido encaminhamento para confirmação diagnóstica e início do tratamento.

**Efetividade:** medida do resultado esperado de uma intervenção, procedimento, tratamento ou serviço, sob condições habituais, para uma determinada população. Mede o quanto uma intervenção em saúde cumpre com seus objetivos na prática, em situações reais dos serviços de saúde em determinado contexto. Obtenção de resultado benéfico a partir da organização/ execução de ações (ou grupo de ações) em situação de rotina.



Problemas de qualidade nas várias etapas de uma intervenção sanitária ou de acesso a toda a linha de cuidado relacionada à intervenção podem fazer com que a efetividade de uma intervenção na prática clínica seja inferior à observada. Da mesma forma, diferenças entre a população em que se quer aplicar determinada intervenção sanitária e a população em que originalmente as pesquisas de eficácia dessa intervenção foram realizadas podem ocasionar a redução do impacto real da intervenção (efetividade) e aumentar os danos associados a ela.

**Eficácia:** medida do benefício produzido por uma intervenção, procedimento, tratamento ou serviço sob condições ideais. Também significa o benefício ou a utilidade do serviço, tratamento ou intervenção para um indivíduo ou população. A determinação da eficácia é idealmente fornecida pelos estudos randomizados controlados. Obtenção de resultado benéfico a partir da organização/execução de ações (ou grupo de ações) em situação ideal ou bem delimitada.

**Eficiência:** efeito ou resultado alcançado em relação aos esforços despendidos em termos de finanças, outros recursos e tempo. O grau de redução da utilização de recursos para executar uma determinada intervenção, um procedimento, um tratamento ou um serviço de eficácia e efetividade reconhecidas. Medida econômica (custos) em que um procedimento de eficácia e efetividade comprovada é executado. O processo de fazer o melhor uso dos escassos recursos.

**Estratégia de conscientização (*breast awareness*):** processo de promoção de autoconhecimento, no contexto das estratégias de controle do câncer de mama, a respeito das características das próprias mamas em diferentes fases da vida, reconhecendo o que é normal e habitual para cada mulher e salientando os achados suspeitos de câncer de mama. Esse processo envolve a conscientização da população e também dos profissionais de saúde para os sinais e sintomas precoces do câncer de mama, visando a agilizar a procura pelo serviço de saúde e o atendimento adequado que possibilite diagnóstico precoce e tratamento. Em essência, a estratégia de conscientização ou *awareness* envolve o reconhecimento do que é normal para cada mulher, saber o que procurar (sinais e sintomas precoces do câncer de mama); observar



e palpar as mamas de modo espontâneo; e, em caso de alteração, buscar um serviço de saúde (Unidade Básica de Saúde ou outro) o mais breve possível. É comum também que as ações da estratégia de conscientização envolvam a divulgação dos sinais de alerta voltados para o diagnóstico precoce do câncer de mama masculino.

**Metanálise:** método estatístico no qual os resultados de vários estudos distintos que abordam a mesma questão e empregam métodos similares são combinados para aumentar a precisão estatística em torno de uma medida-sumário, o que possibilita, dessa forma, uma conclusão mais definitiva. As melhores metanálises sobre estudos de intervenção são baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e aleatorizados.

**Número necessário para convidar para o rastreamento:** número de mulheres que precisam ser convidadas para o rastreamento para que uma morte seja evitada – no caso destas Diretrizes, uma morte por câncer de mama. Essa medida é análoga ao número necessário para tratar, e o convite para o rastreamento foi utilizado para que a lógica da análise por intenção de tratamento fosse considerada. Alternativamente, o número necessário para rastrear também pode ser utilizado. Equivale ao inverso da redução do risco absoluto.

**População-alvo:** população ou grupo de pessoas do qual uma amostra é selecionada. Também é utilizado para denotar uma população de referência para qual uma intervenção é desenhada ou um grupo de pessoas para o qual uma determinada intervenção sanitária é planejada.

**Rastreamento:** identificação de uma doença ou lesão por meio da aplicação de testes, exames ou outros procedimentos que devem ser oferecidos sistematicamente a uma população ou grupo de indivíduos. Exames ou testes de rastreamento devem separar indivíduos aparentemente saudáveis que provavelmente são doentes (ou apresentam uma lesão subclínica) daqueles que provavelmente não são doentes (ou não apresentam lesão subclínica). Os exames ou testes de rastreamento não são diagnósticos, isso é, as pessoas com resultados positivos ou achados suspeitos devem ser encaminhadas para



confirmação diagnóstica. Exames e testes de rastreamento são comuns para doenças crônicas, como alguns tipos de câncer, e possibilitam a identificação de doença (ou lesão precursora) em indivíduos sem qualquer queixa clínica. Dependendo da doença em questão e dos testes utilizados, o rastreamento pode identificar fatores de risco, predisposição genética, lesões precursoras ou doença em estágio subclínico.

**Rastreamento organizado (populacional):** programa estruturado em que a população-alvo é convidada a participar das ações de rastreamento na periodicidade preconizada, com monitoramento e avaliação do desempenho de todas as etapas do rastreamento, desde a convocação até a realização dos exames de confirmação diagnóstica. Um programa de rastreamento é muito mais complexo do que um programa de diagnóstico precoce. É preciso garantir toda a infraestrutura e os recursos necessários para oferecer com qualidade o teste na periodicidade recomendada e garantir a confirmação diagnóstica e o tratamento para todos os casos identificados no rastreamento.

**Rastreamento oportunístico:** ações de rastreamento que ocorrem de forma não sistemática e sem o monitoramento e a avaliação das diferentes etapas do rastreamento. Em muitos casos, aproveita-se a presença do indivíduo no serviço de saúde por outro motivo para solicitar os exames ou testes de rastreamento.

**Resultado falso-negativo:** resultado do teste de rastreamento que não identifica alterações suspeitas de câncer, mas na realidade o indivíduo possui a doença. O principal risco de um resultado falso-negativo é a falsa sensação de segurança que traz para o indivíduo submetido ao rastreamento, o que pode retardar a procura por um serviço para confirmação diagnóstica do câncer, caso os sinais e sintomas surjam antes da próxima rodada de rastreamento (câncer de intervalo).

**Resultado falso-positivo:** resultado do teste de rastreamento que identifica alteração quando o indivíduo não possui doença. Nesse caso, mais exames precisam ser realizados para investigação diagnóstica, sem que exista necessidade real do ponto de vista da saúde. Os resultados falso-positivos do rastreamento podem trazer danos à saúde em função do impacto psicológico da possibilidade do diagnóstico de câncer e



dos riscos inerentes à realização de exames de investigação diagnóstica. O número de resultados falso-positivos depende de características do próprio teste de rastreamento e da população na qual é realizado, como a prevalência da doença rastreada (probabilidade pré-teste).

**Sobrediagnóstico do câncer de mama:** 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. Esses casos de câncer são chamados também de pseudocânceres, muito embora tenham os critérios histopatológicos de adenocarcinoma de mama. As pesquisas atuais sobre o tema indicam que o sobrediagnóstico envolve tanto casos de câncer *in situ* quanto câncer invasivo. Envolve características biológicas do próprio tumor que refletem em um comportamento não progressivo ou pouco agressivo e características das mulheres, como idade no momento do rastreamento e comorbidades, as quais determinam maior possibilidade de óbito por outras causas não relacionadas ao câncer de mama detectado por meio do rastreamento. Embora seja um fenômeno comprovado, não é possível saber com certeza se um caso de câncer de mama descoberto no rastreamento é ou não sobrediagnóstico.

**Sobretratamento do câncer de mama:** tratamento de casos de câncer de mama sobrediagnosticados. Como individualmente não é possível saber com certeza se um caso de câncer de mama descoberto no rastreamento é ou não sobrediagnóstico, esses casos são tratados. O sobretratamento, por definição, resulta na instituição de terapias desnecessárias, sem trazer nenhum benefício para as mulheres, podendo ainda trazer danos à saúde em função dos riscos inerentes às terapias existentes para câncer de mama.

**Stage-shift** ou **stage-shifting:** mudanças na distribuição do estadiamento de um determinado câncer em uma população específica. Na área de controle do câncer, em particular na detecção precoce, os termos são frequentemente utilizados quando a distribuição predominante de cânceres avançados modifica-se ao longo do tempo, e a ocorrência de cânceres localizados passa a predominar.



**Viés:** em epidemiologia, um erro sistemático no desenho, na condução ou na análise de um estudo que resulta em uma estimativa errada do efeito de determinada exposição ou intervenção em determinado desfecho (medida de efeito). Os vieses fazem com que se chegue a conclusões espúrias (não válidas) sobre a relação causal do efeito das exposições ou das intervenções nos desfechos. Por exemplo, a presença de viés em um estudo sobre rastreamento do câncer de mama pode levar à conclusão de que o rastreamento era eficaz mesmo na ausência de efeito real.

**Viés de seleção:** amostras (grupos), comparadas durante o estudo, que possuem características diferentes e podem influenciar o desfecho. Pode ocorrer, por exemplo, quando o estudo selecionou voluntários para participar do ensaio clínico. Esse tipo de pessoa geralmente tende a aderir mais às orientações, a ser mais saudável e preocupada com a saúde e a ter baixas taxas de mortalidade não somente para a doença específica. Esse é um dos motivos pelos quais os ensaios clínicos controlados e com aleatorização (randomização) da alocação das intervenções estudadas são as evidências mais adequadas para o estudo da eficácia de intervenções, como rastreamento de câncer ou o tratamento de doenças.

**Viés de tempo de duração (*length time bias*):** ocorre quando a heterogeneidade da doença apresenta-se ao longo de um amplo espectro de atividade biológica. O câncer de mama é uma doença heterogênea e pode se apresentar de diversas formas, mais agressivas ou indolentes clinicamente, dependendo de diversas características biológicas do tumor. As formas menos agressivas têm longo período assintomático e, por conseguinte, possuem maior probabilidade de serem identificadas por um programa de rastreamento. Quando comparadas mulheres que tiveram seu câncer de mama identificado no rastreamento com aquelas cujo câncer foi identificado por meio de sinais e sintomas, existe uma tendência de os tumores serem mais agressivos nesse último grupo. O viés de tempo de duração ocorre quando se avaliam desfechos como sobrevivências 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.



**Viés de tempo de antecipação** (*lead time bias* ou viés de tempo de ganho): 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 estaria oferecendo dois anos a mais de vida, mas sim dois anos extras antecipados de convívio com a doença. Isso ocorre porque não se leva em conta o período assintomático da história natural da doença em questão. Quando se utiliza tempo de sobrevida como desfecho em estudos de rastreamento, introduz-se o viés de tempo de antecipação e as conclusões sobre a eficácia do método de rastreamento são espúrias. Uma forma de se evitar o viés de tempo de antecipação é comparar a taxa de mortalidade nas populações rastreadas com as não rastreadas.



## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Rastreamento**. Brasília, DF, 2009. (Cadernos de Atenção Primária, 29)

GORDIS, L. **Epidemiology**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier; Saunders, 2009.

UNITED KINGDOM. NATIONAL HEALTH SYSTEM (Reino Unido). **Be breast aware**. [London], 2011. (Cancer Screening Programmes). Cancer Screening Programmes. Cancer Research UK, 2006. Disponível em: <<http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/be-breast-aware-large-print.pdf>>. Acesso em: 5 fev. 2014.

UNITED KINGDOM NATIONAL INSTITUTE OF CLINICAL EXCELLENCE (NICE Reino Unido). **Information about NICE clinical guideline 41**. [London], oct. 2006.

PORTA, M. (Ed.) **A Dictionary of Epidemiology**. 5. ed. Oxford: Oxford University Press, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes: Module 3: Early Detection**. Geneva, 2007.



## APÊNDICE A - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS PELO SISTEMA GRADE

O sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) é um método de classificação de qualidade das evidências e da força das recomendações das diretrizes clínicas (ATKINS et al., 2004). O GRADE discrimina quatro categorias de qualidade das evidências: alta, moderada, baixa e muito baixa. Essas categorias são aplicadas a um conjunto de evidências sobre determinada questão-chave (PICOS) e não a estudos individuais. No contexto desta publicação e de suas recomendações, a qualidade reflete a confiança da equipe elaboradora nas estimativas de efeito e se as essas são suficientes para apoiar uma recomendação particular.

Segundo o método GRADE, ensaios clínicos randomizados e controlados são considerados, *a priori*, como evidências de alta qualidade, e estudos observacionais como de baixa qualidade. “Qualidade”, pelo método GRADE, significa mais do que risco de viés, podendo ser comprometida também pela imprecisão (intervalos de confiança muito grandes), inconsistência (ou heterogeneidade), natureza indireta das evidências (correspondência ao PICOS e à aplicabilidade) e por viés de publicação. A presença de qualquer desses problemas resulta em penalidades na qualidade de determinado corpo de evidências selecionado para responder determinado desfecho de determinada questão-chave.

Da mesma forma, existem vários fatores que podem aumentar a confiança nas estimativas do efeito, aumentando a qualidade atribuída a determinado corpo de evidências. O GRADE fornece uma abordagem sistemática para analisar e relatar cada um desses fatores. Separa o processo de avaliação da qualidade das evidências do processo de realizar recomendações. Segundo o GRADE, julgamentos sobre a força de uma recomendação não dependem somente da qualidade da evidência, conforme detalhado mais adiante.

A avaliação da qualidade das evidências pelo GRADE também não significa classificar a qualidade do estudo como um todo. Em vez disto, é centrada nos desfechos: a classificação é feita para cada desfecho e a qualidade pode diferir de um desfecho para outro dentro de um único estudo e dentro de um grupo ou corpo de evidências.



A seguir, estão descritos os critérios utilizados para diminuir a qualidade de determinado corpo de evidências

### **Evidências indiretas**

O conceito sobre a qualidade da evidência pode ser penalizado se a evidência for considerada indireta. Essa pode surgir a partir da comparação indireta de dois ou mais testes alternativos ou novas intervenções. Com efeito, dois testes ou intervenções podem ser comparados diretamente em um estudo (cada paciente recebe cada um dos ensaios alternativos e o padrão de referência) ou indiretamente em estudos separados (em cada estudo, um dos novos testes é comparado com um padrão de referência comum). A ausência de comparações diretas entre os testes comparados também deve ser penalizada. Essa comparação indireta pode diminuir a qualidade das evidências que sustentam a escolha entre dois ou mais dos novos testes.

Evidências também são consideradas indiretas quando há diferenças em populações, testes diagnósticos ou resultados de interesse entre os estudos (provas existentes) e no âmbito da situação real para a qual as diretrizes estão sendo traçadas, que é representada pelos componentes de uma questão clínica PICOS. A precisão do teste pode variar entre populações de pacientes por causa de: um espectro diferente da doença, diferentes diagnósticos concorrentes, características físicas, entre outras causas. Isso é particularmente importante na aplicação de testes de rastreamento, nos quais os exames são aplicados em população assintomática, em que a prevalência da doença em questão (probabilidade pré-teste) é muito relevante para o balanço entre riscos e possíveis benefícios do rastreamento.

O painel de elaboração das diretrizes tem de considerar o quão semelhante os pacientes incluídos no estudo e os testes diagnósticos ou intervenções estudadas são aos pacientes, testes e intervenções utilizados na prática clínica em que as recomendações serão aplicadas. As diferenças nos testes podem surgir de diferentes especificações técnicas ou da existência de limiares diferentes para a categorização dos resultados (por exemplo, critérios diferentes para positividade), a forma que as aferições são realizadas, bem como a formação e a *expertise* dos indivíduos que realizaram e interpretaram o teste.



Por fim, as recomendações com base nos resultados de estudos de acuidade diagnóstica devem ser evitadas, pois precisarão ser feitas por meio de inferências a respeito do impacto da acuidade na melhoria dos resultados que são importantes para os pacientes. Mesmo se um novo teste possui melhor acuidade (reduz o número de resultados falso-positivos e falso-negativos, por exemplo), muitas inferências precisarão ser feitas sobre até que ponto irão levar a melhores resultados em desfechos importantes para os pacientes. Esse julgamento vai depender do papel do próprio teste padrão ouro nos resultados finais para os pacientes. Portanto, independente do desenho dos estudos encontrados, toda a análise da qualidade das evidências deve ser feita a partir de desfechos importantes para os pacientes (desfechos duros/finais) definidos previamente.

### **Inconsistência dos resultados**

Heterogeneidade nas estimativas de efeito entre os estudos individuais deve reduzir a qualidade das evidências sobre determinada questão clínica. Essa avaliação deverá ser feita dentro de cada revisão sistemática ou, na ausência dessa, entre os diversos estudos primários disponíveis para uma determinada questão clínica específica.

### **Imprecisão dos resultados**

Amplios intervalos de confiança em torno de estimativas pontuais de efeito devem reduzir a qualidade das evidências geradas a partir de estudos de acurácia diagnóstica.

### **Viés de publicação**

Se houver alto risco de viés de publicação, a qualidade das evidências deve ser reduzida.

### **Elaboração e graduação das recomendações pelo sistema GRADE**

Após a avaliação da qualidade do corpo de evidências para cada desfecho, deve-se considerar a direção e a força de recomendação, também segundo o método GRADE. O balanço entre os resultados desejáveis e indesejáveis (possíveis danos e benefícios) e a aplicação de valores e preferências do paciente determinam a direção da recomendação, e esses fatores, juntamente com a qualidade das evidências, determinam



a força da recomendação. Deve ser considerada também a relevância dos desfechos para os pacientes e o tamanho do efeito. A direção e a força podem ser modificadas depois de se levarem em conta as implicações de uso das estratégias alternativas de intervenção.

Para a formulação de recomendações, o balanço entre riscos e benefícios ou benefício líquido deve ser sempre considerado. O benefício líquido é definido como o benefício menos o dano da prática da forma como é implementado em uma população geral. Tanto o benefício quanto o dano devem ser expressos em termos absolutos e não relativos. Recomendações em que o balanço entre riscos e benefícios não seja claro (benefício líquido pequeno) ou em que haja incerteza importante sobre esse balanço entre riscos e benefícios serão recomendações fracas. Nessas questões, os valores e as preferências dos pacientes apresentam papel fundamental na escolha por seguir ou não a recomendação.

Em questões-chave em que a qualidade do corpo de evidências for classificada pelo método GRADE como muito fraca, a equipe de elaboração das diretrizes poderá decidir não realizar recomendação alguma ou optar por fazê-la com as devidas ressalvas. Embora consensos de especialistas sejam considerados uma forma de evidência, as equipes de especialistas não realizarão recomendações baseadas em consenso interno, na ausência de evidências na literatura científica. Nesses casos, será feita apenas uma discussão sobre a ausência de evidências que respondam a pergunta em questão.

### **Fatores envolvidos na direção e na força da recomendação**

1. Qualidade global da evidência para a pergunta em questão (considerando os desfechos críticos). O nível de evidência global para todos os desfechos de uma determinada questão clínica será o menor nível de evidência existente para qualquer um dos desfechos classificados como críticos.
2. Balanço entre benefícios e danos, considerando valores e preferências, a importância dos desfechos envolvidos, a magnitude dos efeitos (usar valores absolutos e não relativos e aplicá-los na população brasileira) e a certeza a respeito desses desfechos: devem ser classificados como “benefício líquido existente” ou “benefício real existente”; “existência de conflitos importantes



entre danos e benefícios”; “incerteza sobre o balanço entre danos e benefícios” e “ausência de benefício real”.

## **REFERÊNCIA**

ATKINS, D. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, London, v. 328, n. 7454, p. 1490-1494, 2004.



## **APÊNDICE B – SELEÇÃO DOS ARTIGOS**



## APÊNDICE C – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS



**APÊNDICE D – AVALIAÇÃO DO CORPO DE EVIDÊNCIAS – TABELAS  
GRADE**



## **APÊNDICE E – QUADRO AUXILIAR DE RECOMENDAÇÕES PELO GRADE**



## **APÊNDICE F – PROTOCOLO DE REVISÃO**



## **APÊNDICE G – CONFLITO DE INTERESSES**



## **APÊNDICE H – PARTICIPANTES DAS ETAPAS DE TRABALHO DA ELABORAÇÃO DAS DIRETRIZES**