

## Índice

<b>Resumo</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	2
<b>1- Palavras-chave</b> .....	2
<b>2- Introdução</b> .....	3
<b>3- Métodos</b> .....	4
<b>4- Resultados</b> .....	6
<b>4.1 Cancro do colo do útero</b> .....	7
<b>4.2 Cancro da mama</b> .....	12
<b>4.3 Cancro do colo-retal</b> .....	17
<b>4.4 Retinopatia diabética</b> .....	21
<b>4.5 Doenças cardiovasculares</b> .....	24
<b>5- Conclusão</b> .....	27
<b>Agradecimentos</b> .....	29
<b>Referências Bibliográficas</b> .....	30

## **Resumo**

Este trabalho visou olhar informação relativamente ao custo efetividade dos rastreios do cancro do colo do útero, cancro da mama, cancro do colon e reto, retinopatia diabética e doenças cardiovasculares. O objetivo foi de abordagem alargada, olhando às normas vigentes nacionais contrapondo com a informação relevante sobre o tema nos artigos mais recentes por forma a procurar evidências de custo efetividade de estratégias de rastreio para as patologias designadas. Os objetivos também se centraram no olhar sobre estes programas de rastreio em termos daquilo que são os benefícios, eventuais danos dos testes de rastreio ao mesmo tempo que se analisaram alternativas em termos de teste, faixas etárias a incluir, e intervalos de rastreio.

As conclusões principais em traços gerais são as de que os rastreios na sua generalidade apresentam evidências e opinião dos especialistas que diminuem a mortalidade originando ganhos em saúde com a diminuição dos custos nomeadamente do tratamento das mesmas. Para além disso foi repetidamente referido para os vários programas de rastreio que quanto maior a cobertura maior o custo efetividade do programa de rastreio.

Por fim, foi também transversal aos vários artigos que os resultados apresentados não são generalizáveis a outros países, relevando a importância da instauração de programas piloto e sua avaliação no próprio país. Para além do mais o paradigma atual é a defesa dos ganhos em saúde através destes programas não sendo aceitável a redução de custos pondo em causa a obtenção dos resultados clínicos.

## **Abstract**

This study aimed to take a glance at the newest information regarding the cost effectiveness of screening for cervical cancer, breast cancer, colorectal cancer, diabetic retinopathy and cardiovascular disease. Through a comprehensive approach national guidelines were then put side by side with relevant information contained on the most recent scientific articles in order to look for evidence of cost effectiveness of screening strategies for the designated diseases. Moreover, screening tests were also assessed for potential harms and benefits as well as screening test, age range and screening interval.

Broadly, the main conclusions are that insofar overall evidence as well as experts opinion points at the advantages of screening programs. Namely the reduction of mortality, health gains and reduction of treatment costs.

Furthermore it was largely accepted that adherence to any screening program is a key factor in the cost effectiveness of it. On the other hand, several articles emphasize the importance of establishing screening pilot studies and on site evaluation because results in terms of cost effectiveness are not generalizable from country to country.

Overall it is noted that the current paradigm is to obtain health gains across these screening programs and therefore it is not acceptable to jeopardize clinical outcomes by cost reduction.

1- **Palavras-chave:** rastreo; custo efetividade; colo útero; mama; colon; reto; retinopatia; cardiovasculares.

## 2- Introdução

Se nos debruçarmos sobre o programa nacional para doenças oncológicas rapidamente nos apercebemos da abrangência e da relevância dos temas que nos propomos abordar neste trabalho. De facto se as doenças oncológicas representam “a principal causa de morte prematura antes dos 70 anos” em Portugal, também as doenças cérebro vasculares ocupam um lugar de relevo liderando as causas de mortalidade prematura quando se consideram todas as faixas etárias.

Numa base percentual, tendo por referência o plano nacional de saúde 2012-2016, o peso atribuído à mortalidade para doenças circulatórias é de 32%, e para doenças oncológicas de 23%.

No que concerne aos rastreios oncológicos, vão ser abordados relativamente ao cancro do colo do útero, cancro da mama e cancro do cólon e reto, aqueles tidos no plano nacional contra as doenças oncológicas como custo efetivos. Desta forma, propomo-nos a suportar esta afirmação e encontrar evidências sobre o custo efetividade assim como evidências que possam vir a contribuir para políticas de rastreio cada vez mais eficazes. Neste contexto, citamos o plano nacional de saúde 2012-2016, onde se pode ler: “A evidência científica, a avaliação de custo-efetividade e de impacto fortalecem políticas saudáveis (...) A complexidade da saúde determina que seja necessário regularmente definir áreas em relação às quais uma intervenção programada resulte em mais saúde para a população”.

### 3- Métodos

Os métodos utilizados visam seguir as normas e pressupostos atuais de um artigo de revisão sistemática. Tal representa, em si uma aprendizagem de importância equivalente ao próprio conhecimento adquirido ao longo do trabalho, uma vez que permite uma base de comunicação clara da informação a nível científico que se exige na procura e constante atualização do conhecimento médico.

O primeiro passo materializou-se com a definição de uma pergunta chave, para a qual pretenderíamos encontrar respostas com base em informação científica atualizada. Para rastreios sobre os quais nos propomos debruçar procuraremos evidências de custo efetividade, relativamente a que população, em relação às estratégias atuais, e que outras possíveis estratégias podem estar a ser sugeridas na comunidade científica e como se comparam com as estratégias atuais.

Desta forma a pesquisa de artigos estendeu-se do dia 15 de Fevereiro de 2015 até ao dia 10 de Agosto de 2015. Esta realizou-se nos motores de busca de bibliotecas científicas reconhecidas, nomeadamente *Pubmed*, *Annals of internal medicine*, *New England journal*, *journal of american association*, revistas médicas indexadas das várias especialidades oportunas para os vários rastreios em causa, e ainda de modo a se obter um termo de comparação e revisão das normas vigentes no nosso país, informação fornecida pela direção geral da saúde.

Os termos pesquisados no que concerne ao rastreio do colo do útero foram: “*cervical cancer screening cost-effectiveness*”, “*cervix cancer cost-benefit*”, “*cervical tumor screening economics*”, e “*cervical cancer cost analysis*” de acordo do os termos *Mesh*.

No total os resultados deram origem a cerca de 100 artigos, dos quais 16 foram incluídos no trabalho. Tópicos que levaram à exclusão de artigos cifraram-se em diferenças nas populações estudadas, nomeadamente estudos de custo efetividade em populações estritamente rurais ou em países em desenvolvimento sem qualquer plano de rastreio implementado até à data, artigos cujos temas não abrangiam satisfatoriamente os objetivos do trabalho e ainda artigos pouco atuais (artigos anteriores a 2004 foram excluídos).

Desta forma foram incluídos nesta revisão os artigos sobre estudos económicos de custo efetividade no âmbito dos rastreios referidos, normas e dados sobre o programa nacional para a prevenção de doenças oncológicas da direção geral de saúde, assim como recomendações internacionais.

De notar que as línguas incluídas foram o português e inglês, sendo que a maioria dos artigos incluídos são em inglês dado ser o meio de comunicação dominante, entre os idiomas selecionados no que concerne a produção e publicação científicas.

Quanto à estrutura do trabalho adotada, esta segue as normas da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, segundo a *checklist* PRISMA, e ainda as normas da revista indexada na *Pubmed: annals of internal medicine*.

#### 4- Resultados

Os artigos encontrados foram sucessivamente selecionados até se chegar aos artigos incluídos neste trabalho. Numa primeira fase foram excluídos aqueles que pelo *abstract* se distanciavam da pergunta chave previamente formulada, assim como aqueles cuja data de publicação era anterior a 2004 (data definida arbitrariamente).

O seguinte fator de exclusão centrou-se nas relativas diferenças entre a população portuguesa e as populações às quais os estudos se dirigiram. Desta forma foram excluídos, por exemplo aqueles relativos a países em desenvolvimento sem qualquer programa de rastreio implementado (africa subsariana), tendo sido incluídos, preferencialmente estudos com base em países da União Europeia e Estados Unidos da América.

Os estudos de carácter económico e de custo efetividade que encontramos e explorámos neste trabalho usam na sua maioria modelos matemáticos comuns: modelo de Markov. Este simula a progressão da doença tendo em conta os seus vários estádios (ex: carcinogénese) entrando em linha de conta com as variáveis, por um lado dos custos estimados referentes a exames de rastreio, e por outro custos associados ao tratamento para os vários estádios da doença.

Entram ainda nos cálculos matemáticos probabilidades de evolução entre cada um dos estádios, a prevalência na população estudada, e a percentagem de população rastreada.

Estes produzem indicadores económicos em saúde, nomeadamente expressos em dólares/QALY (quality-adjusted live expectancy), ICER (incremental cost-effectiveness ratio). O primeiro é comparado com um valor a partir do qual se considera o procedimento como custo efetivo e o segundo representa o valor que o procedimento em estudo vem acrescentar em ganhos relativamente a outro procedimento em comparação.

De modo a simplificar a análise dos vários estudos incluídos no trabalho, e uma vez que estes valores fazem sentido num contexto específico – uma população estudada em determinado país no qual foi realizado o estudo – ou seja, com todas as variáveis calculadas para um contexto específico para ponderar decisões de política em saúde, vamos apenas abordar os resultados obtidos de forma qualitativa comparando quando oportuno com as mais atuais recomendações internacionais para o programa de rastreio em questão para desta forma elucidarmos eventuais avanços científicos nesta área da prevenção secundária, com a lucidez de evitar comparações com o nosso próprio contexto enquanto país de forma precipitada.

#### **4.1 Cancro do colo do útero**

Um artigo que cumpre os desígnios de seleção supracitados é relativo à análise de custo efetividade do rastreio do cancro do colo do útero na Noruega. Contudo importa assinalar que eventuais diferenças em termos económicos entre o referido país e Portugal, o facto de ser um estudo baseado em modelos matemáticos nos quais foram usados dados clínicos e económicos da Noruega, imperam que haja cautela na leitura e análise.

Por outro lado, existem pontos comuns, concretamente a implementação da vacinação contra os serotipos 16 e 18 do vírus do papiloma humano (HPV), cuja infeção está reconhecidamente implicada no processo de oncogénese do cancro do colo do útero em cerca de 70% dos casos (Burger, Ortendahl et al. 2012). Tendo isto em conta, assim como os avanços em termos de tecnologias de rastreio, uma otimização dos programas de rastreio poderá ser necessária no âmbito da prevenção do cancro do colo do útero (Burger, Ortendahl et al. 2012).

O estudo acima referido sugere que nos países em que a vacinação contra o vírus do papiloma humano foi implementada surgirão dois grupos distintos no que se refere ao risco de cancro do colo do útero assim que as mulheres vacinadas contra o vírus do papiloma humano atingirem a idade de rastreio (Burger, Ortendahl et al. 2012). Esta informação é corroborada pelo ACP (*american college of physicians*) que refere ser expectável que surjam alterações no que toca a futuras *guidelines* no campo do rastreio do cancro do colo do útero, principalmente no que toca à distinção de grupos com diferentes riscos, de modo a maximizar os benefícios e diminuir os riscos dos programas de rastreio (Sawaya, Kulasingam et al. 2015).

Mais concretamente, a avaliação de custo efetividade realizada através da comparação de 24 diferentes variações de estratégias de rastreio (citologia versus teste genético do vírus do papiloma humano com diferentes intervalos, assim como diferentes estratégias de confirmação da persistência da infeção pelo vírus do papiloma humano). Desta análise surgiram duas conclusões a assinalar: em primeiro lugar que uma mudança da estratégia atual de rastreio por citologia com intervalo de 3 anos para teste de deteção genética do vírus do papiloma humano em mulheres acima dos 31 anos seria custo efetivo tanto para mulheres vacinadas como para mulheres não vacinadas, sendo o intervalo de rastreio sugerido de 4 anos para as mulheres não vacinadas e 6 anos para as mulheres vacinadas (Burger, Ortendahl et al. 2012).

Neste contexto importa deixar uma nota sobre a infeção com o vírus do papiloma humano para compreender a lógica que comporta a informação contida no parágrafo anterior: a infeção pelo vírus do papiloma humano de alto risco tem maior prevalência após o início da atividade sexual, sendo portanto mais prevalente em mulheres com menos de 25 anos,

diminuindo a partir daí dada a possibilidade de eliminação do vírus (Sawaya, Kulasingam et al. 2015).

Em segundo lugar, sugere que as mulheres com infecção pelo vírus do papiloma humano diagnosticada por teste genético devem, numa perspetiva de custo efetividade apresentar mais dois resultados positivos com 12 meses de intervalo antes de serem referidas para colposcopia e realização de biópsia (Burger, Ortendahl et al. 2012).

Outro artigo considerado neste trabalho contemplou um estudo de custo efetividade comparando duas possíveis estratégias de rastreio na Hungria. Este concluiu que ambas as estratégias consideradas seriam custo efetivas, sendo os cenários considerados o exame citológico e colposcopia realizados por médicos com reforço das medidas de incentivo à participação no rastreio, versus o treino de outros profissionais de saúde para a realização de citologia junto das populações (Vokó, Nagyjánosi et al. 2012).

De notar ainda que outras ilações retiradas do referido estudo incluem a conclusão de que o primeiro cenário promove maiores ganhos em saúde apesar de maior esforço financeiro; a sugestão de maior custo efetividade do rastreio em mulheres a partir dos 30 anos de idade; a diminuição do custo efetividade dos rastreios com o aumento da frequência do exame a realizar; e ainda o aumento do custo efetividade do rastreio se a percentagem de mulheres incluída for maior (Vokó, Nagyjánosi et al. 2012).

Uma estratégia alternativa de rastreio do cancro do colo do útero proposta: análise de ploidia de DNA ou estudo de aneuploidia cromossómica foi comparada com a citologia em meio líquido noutro estudo sob um ponto vista económico.

Este procedimento alternativo foi considerado custo efetivo, e mesmo mais custo efetivo que a citologia convencional, apresentado menos custos, para resultados semelhantes (Nghiem, Davies et al. 2015).

Contudo na discussão, não sendo concluído de forma muito expressa, o estudo deixa entender que apesar de comparável com a citologia, o teste de ploidia do DNA não apresenta dados suficientemente convincentes para alterar políticas de rastreio nos Estados Unidos que de resto estão estabelecidas e demonstram resultados reconhecidos, referindo que o atual paradigma em saúde recai sobre escolhas que melhores ganhos em saúde representem, em detrimento de escolhas por estratégias com menores custos, mas também com menores vantagens em termos de saúde (Nghiem, Davies et al. 2015).

No entanto, fica ainda segundo este artigo um cenário em que o teste por ploidia de DNA pode ter o seu papel: em países de baixos recursos. Apesar de para isso serem necessários dados epidemiológicos e relativos ao tratamento do cancro do colo do útero nesses contextos (Nghiem, Davies et al. 2015).

Posta a análise sumária destes resultados recentes importa agora olhar à luz das mais recentes recomendações no campo da prevenção do cancro do colo do útero, pois, eventualmente refletirão a análise dos mais recentes artigos na área, aliada ao bom senso clínico, e experiência de campo na matéria.

Desta forma, vamos agora olhar às recomendações da ACP (american college of physicians) resumidas sobre a forma de conselhos práticos: 1- não devem ser rastreadas mulheres com menos de 21 anos; 2- devem ser rastreadas mulheres de risco igual ao da população em geral a partir dos 21 anos com frequência trienal e não frequência maior ou menor; 3- pode ser usada

a citologia combinada com teste do vírus do papiloma humano de 5 em 5 anos para mulheres sem risco acrescido e com mais de 30 anos, e que preferam rastreio mais espaçado do que o trienal; 4- teste do vírus do papiloma humano não deve ser realizado em mulheres com menos de 30 anos, com risco da população geral; 5- mulheres com 65 anos ou mais devem deixar o programa de rastreio caso apresentem 3 citologias negativas seguidas ou 2 testes do vírus do papiloma humano negativos consecutivos, com o mais recente realizado nos últimos 5 anos; 6- não devem ser rastreadas mulheres histerectomizadas e com remoção do cérvix (Sawaya, Kulasingam et al. 2015).

## **4.2 Cancro da mama**

No que concerne ao cancro da mama, começamos por analisar alguns números provenientes da direção geral de saúde onde esta patologia surge como a neoplasia mais frequente no sexo feminino, afetando 1 em cada 9 mulheres constituindo-se como causa mais frequente de mortalidade na faixa etária entre os 35 e os 55 anos de idade na união europeia.

Um ponto fulcral é sublinhado no documento da direção geral de saúde relativo às normas que definem o rastreio do cancro da mama em Portugal reside no facto desta patologia ter elevada taxa de cura (90%) se o diagnóstico for realizado numa fase precoce, e o tratamento subsequente for adequado. Por conseguinte afirma-se ainda neste documento que não devem ser poupados esforços no diagnóstico precoce da doença.

Como breve nota de recordatória dos critérios de inclusão no rastreio do cancro da mama atuais em Portugal, está recomendado o convite a todas as mulheres assintomáticas entre os 50 e os 69 anos para realização de exame mamográfico de 2 em 2 anos, sendo que após os 69 anos podem ser convidadas com uma frequência bienal ou trienal.

Os dados dissidentes e de maior relevo no tópico relativo ao rastreio do cancro da mama nos artigos considerados para o ponderado neste trabalho foram ao nível do intervalo de idades mais interessantes do ponto de vista custo efetivo, e ainda o intervalo de realização do teste de rastreio. Adicionalmente outras ideias importantes intrinsecamente relacionadas surgirão e serão, assim que oportunamente também referenciadas, nomeadamente no que se refere aos benefícios e potenciais danos, falsos positivos e falsos negativos, assim como aceitabilidade de tratamento nesses mesmos contextos.

Começando no escrutínio daquilo que concerne ao intervalo de idades a considerar como mais adequadas para rastreio sob o ponto de vista custo efetivo, alguns autores, perante os seus estudos referem que uma extensão da inclusão no plano de rastreio de mulheres até aos 74 anos ao invés de 69 anos repercutiu-se em maior sobre diagnóstico de forma consistente. (Pataky, Phillips et al.)

Por outro lado, uma extensão da inclusão da faixa etária dos 40-45 anos de idade no plano de rastreio provou ser uma medida mais custo efetiva comparativamente à inclusão da faixa etária acima dos 69 anos. (Pataky, Phillips et al.)

Noutra perspetiva, no que toca aos intervalos de idades ótimas para rastreio a escolher, outros autores denotam maior complexidade da resposta, dado esta depender do próprio objetivo delineado para o rastreio, ou por outras palavras, as medidas escolhidas para avaliar os resultados do mesmo. (Mandelblatt, Cronin et al. 2009)

Desta forma, o estudo em objeto concretiza que se o objetivo de um programa nacional de rastreio for o de reduzir a mortalidade de forma mais eficiente possível, então as características deste em termos de frequência seria bienal, e em termos de faixa etária a incluir aquela dos 50 aos 69, 74 ou 79 anos. (Mandelblatt, Cronin et al. 2009)

Se, por outro lado, o objetivo do programa de rastreio for o de maximizar o número de ganhos em termos de anos de vida, então a estratégia preferencial seria a do rastreio bienal com início nos 40 anos comparativamente à extensão do mesmo além dos 69 anos apesar desta estratégia representar um aumento de custos e do número de falsos positivos. (Mandelblatt, Cronin et al. 2009) Para além disso, os autores alertam para o facto do rastreio para mulheres entre os 40-

49 ser pequeno e se puder dever ao balanço favorável entre benefícios e danos para a faixa etária acima dos 50 anos. (Mandelblatt, Cronin et al. 2009)

Já no que toca ao intervalo de rastreio, o mesmo demonstrou que a frequência bienal é mais eficiente comparativamente ao intervalo de 1 ano, para além do que representa melhor equilíbrio entre benefícios e potenciais danos do rastreio. Os autores dão o exemplo das biópsias desnecessárias que sofrem uma redução de 50% quando comparando uma estratégia bienal face a anual. Segundo os autores isto vai de encontro à própria patologia tumoral, dado os tumores de crescimento lento serem muito mais comuns do que os de crescimento rápido. (Mandelblatt, Cronin et al. 2009)

É ponto assente que o rastreio do cancro da mama prolonga vidas, apontando alguns estudos para uma estimativa, embora rodeada de alguma incerteza de redução de mortalidade de 20%. (Marmot, Altman et al. 2013)

Apesar dos claros benefícios, há custos ou danos a ter em conta. O sobre diagnóstico, entendido como a deteção de neoplasias comprovadas patologicamente que não traduziriam doença clínica ao longo da vida da mulher conduz a sobre tratamento cirúrgico, radioterapia, quimioterapia não necessários. A questão torna-se melindrosa pois não parecem existir ainda forma de destrinçar entre esta situação em particular e um achado que evolua clinicamente e potencialmente de forma fatal. (Marmot, Altman et al. 2013) Tal assim é que os autores colocam a tónica no benefício significativo dos programas de rastreio, insistindo na sua continuidade. (Marmot, Altman et al. 2013)

O painel de especialistas reforça ainda que quanto maior for a população que aceita o convite para o rastreio, maiores serão os benefícios em saúde pública na redução da mortalidade pelo cancro da mama. (Marmot, Altman et al. 2013)

Além desta postura dos especialistas, por parte da população visada no rastreio, vários estudos sugerem larga aceitabilidade por parte das mulheres da ansiedade, e eventual sofrimento resultantes do sobre diagnóstico e sobre tratamento, tendo em conta os potenciais ganhos em termos de redução da mortalidade pelo cancro da mama. (Marmot, Altman et al. 2013)

O estudo que vem sendo referenciado ultimamente toma por nota final a conclusão de que, apesar de não se ter focado primariamente no custo efetividade de forma pura e simples, faz uma comparação em termos de anos de vida ganhos por ano com outras intervenções, concluindo que no rastreio do cancro da mama se atingem valores de ordem de grandeza similar aqueles atingidos pelos rastreios do cancro do colo do útero, do cancro do cólon e reto através da pesquisa de sangue oculto nas fezes e uso de Estatinas. (Senkus, Kyriakides et al. 2015)

Por fim, debruçamos agora o olhar sobre alguns pontos-chave contidos nas mais recentes *guidelines* europeias respeitantes ao cancro da mama de modo a tentar constatar convergência entre os achados de custo evidência e as recomendações para o tema. Começando pelo intervalo de rastreio, encontramos recomendações para interregno de 2 anos, por ter mostrado maior benefício em termos de mortalidade na faixa etária dos 50 a 69 anos estando já recomendado pela união europeia e individualmente por vários dos países constituintes da mesma. (Senkus, Kyriakides et al. 2015)

No respeitante à faixa etária, as *guidelines*, além do intervalo supracitado, fazem alusão a outro subgrupo de faixas etárias, justificando as atuais recomendações. Assim, a faixa etária dos 40 a 49 anos apresenta evidência de efetividade de rastreio limitada, numa conclusão baseada no relatório da agência internacional do rastreio do cancro da mama. (Senkus, Kyriakides et al. 2015)

Resumindo, as recomendações presentes nestas *guidelines* são as do rastreio através da mamografia na faixa etária dos 49 aos 69 anos de forma bienal. Quanto ao rastreio na faixa dos 40 a 49 anos assim como o uso de ecografia continuam a ser assuntos controversos e que prometem ser alvo de constante debate na comunidade científica. (Senkus, Kyriakides et al. 2015)

Ainda acerca deste documento, gostaria de relevar ainda os seguintes pontos, que me parecem relevantes nesta discussão: primeiramente, o dado de que numa revisão dos ensaios clínicos do rastreio do cancro da mama realizada no reino unido foi estimada uma redução da mortalidade para mulheres dos 50-70 anos de 20%. Esta revisão aponta também para aspetos sempre relevantes no tema dos rastreios: a importância de se olhar aos riscos do sobre diagnóstico, sobre tratamento e ainda falsos positivos no balanço dos benefícios e malefícios do rastreio do cancro da mama. (Senkus, Kyriakides et al. 2015)

Para além disso, os autores tocam ainda no aspeto do risco dos falsos negativos poderem transmitir à mulher e ao médico uma falsa sensação de segurança. (Senkus, Kyriakides et al. 2015)

### **4.3 Cancro do colo-retal**

No nosso país e tendo em conta as recomendações da direção geral de saúde, o rastreio do cancro do cólon e reto tem carácter oportunístico devendo ser incluídos utentes assintomáticos com idades compreendidas entre os 50 e os 74 anos. Como testes de rastreio, e neste mesmo documento são recomendados a pesquisa de sangue oculto nas fezes através de testes imunohistoquímicos.

Perante um teste imunohistoquímico negativo, deve ser repetida a pesquisa do sangue oculto nas fezes ao fim de um ano. Por outro lado, perante um teste de rastreio positivo deve ser prescrita uma colonoscopia total num prazo de 8 semanas.

Após uma realização de colonoscopia, o teste de pesquisa de sangue oculto das fezes deve ser suspenso durante um período de 5 anos.

Posto o cenário atual no panorama do país, vejamos que informação dos artigos que têm surgido nesta área poderão adicionar, tendo em conta que aqueles que foram incluídos para análise se debruçavam mais na comparação de diferentes testes de rastreio, e não tanto na referência ou discussão naquilo que à faixa etária diz respeito.

Assim, no que diz respeito aos vários testes de rastreio existentes, várias análises de custo efetividade concluíram que o rastreio do cancro do cólon e reto é altamente custo efetivo. Contudo, nenhuma estratégia emergiu consistentemente até agora como alternativa preferencial. (Sharaf and Ladabaum 2013)

Os vários testes considerados para o rastreio do cancro do cólon e reto são os já referidos: pesquisa de sangue oculto nas fezes, sigmoidoscopia, e colonoscopia. Sendo que alguns autores começam a sugerir estratégias que conjuguem dois destes testes.

Quanto à pesquisa de sangue oculto nas fezes convencional, existe boa evidência de que este reduza a mortalidade do cancro colo retal em 14-16%. (von Karsa, Patnick et al. 2013) Outro estudo refere uma diminuição de risco de morte com rastreio através da pesquisa de sangue oculto nas fezes de 8-20%. (Holme, Bretthauer et al. 2013) No referente ao intervalo de realização do teste, os estudos não permitem recomendar entre intervalo anual ou bienal, pelo que tem sido apenas referido que não se deverá estender para além de 2 anos de intervalo. (von Karsa, Patnick et al. 2013) Se bem que recomendação continua a ser a realização deste exame de forma anual. (Sharaf and Ladabaum 2013)

Quanto ao intervalo de idades as recomendações são algo vagas, sugerindo um intervalo provável entre 45 e 80 anos, enfatizando o intervalo de 60 a 64, mas deixando em aberto uma consideração tendo em conta riscos e benefícios. (von Karsa, Patnick et al. 2013)

A pesquisa de sangue oculto nas fezes com imunohistoquímica parece mostrar tendência para se sobrepor ao exame convencional, uma vez que a evidência sugere que é superior na taxa de deteção e no valor preditivo positivo para adenomas e neoplasia. (von Karsa, Patnick et al. 2013) Esta é mesmo apontada como eventualmente estratégia de rastreio preferida em condições de adesão ótimas, e é considerada mais custo efetiva que a pesquisa convencional. (Sharaf and Ladabaum 2013)

Passando à sigmoidoscopia, existe para este teste a evidência através de controlos randomizados que reduz a incidência de cancro colo retal se realizado de forma organizada num programa de rastreio com monitorização e avaliação sistemática de controlo de qualidade, resultados, efeitos adversos e custos. (von Karsa, Patnick et al. 2013)

Mais uma vez, no que toca ao intervalo de rastreio as indicações que surgem não são assertivas, sugerindo um intervalo não superior a 10 anos, podendo-se estender até 20 anos (von Karsa, Patnick et al. 2013) embora as recomendações apontem para um intervalo ótimo de 5 anos. (Sharaf and Ladabaum 2013)

Quanto à faixa etária considerada para rastreio por sigmoidoscopia os autores sugerem entre 55 e 64 não ultrapassando os 74 anos dadas as crescentes comorbidades nesta faixa etária. (von Karsa, Patnick et al. 2013) embora as normas definam a faixa etária dos 50 a 74 anos. (Sharaf and Ladabaum 2013)

Por fim, para a colonoscopia enquanto teste de rastreio apresentou alguns dados inesperados referindo existir evidência limitada na sua redução da mortalidade e incidência, provavelmente em parte por não ser tão eficaz na deteção ao nível do colon direito em relação a outros segmentos. (von Karsa, Patnick et al. 2013) Ou talvez por outras palavras, por ser necessário comprovar num rastreio de larga escala a redução do risco do cancro do colon proximal. (Dinh, Ladabaum et al. 2013)

Outros autores, dão outra perspetiva assumindo que um cenário sem diferenças significativas em termos de adesão coloca a colonoscopia de 10 em 10 anos como estratégia mais eficaz em termos de resultados clínicos. (Dinh, Ladabaum et al. 2013) Isto quando comparada com pesquisa de sangue oculto nas fezes, sigmoidoscopia e ainda uma estratégia híbrida constituente de pesquisa de sangue oculto nas fezes anual e colonoscopia única aos 66 anos. (Dinh, Ladabaum et al. 2013) O objetivo desta estratégia híbrida seria juntar as vantagens de ambos os testes, diminuindo os recursos necessários.

Revistos os pontos importantes referentes a cada um dos testes de rastreio convém agora referir alguns pontos unificadores. Nomeadamente em primeiro lugar o facto de não haver conclusões definitivas sobre qual o teste de rastreio mais custo efetivo nos estudos neste âmbito realizados até agora. (von Karsa, Patnick et al. 2013) Em segundo lugar referir que a eficácia de um programa de rastreio depende fortemente da adesão e a importância da avaliação de programas piloto previamente à sua inclusão em programas nacionais de rastreio até pela aceitação na população pode ser variável entre países. (Holme, Bretthauer et al. 2013) Em terceiro lugar os recursos disponíveis, tanto financeiros como humanos terão de ser considerados. Para além disso, as análises de custo benefício deverão ser realizadas no contexto de cada país de tal forma que as conclusões deverão variar entre países, tornando as conclusões não generalizáveis. (Holme, Bretthauer et al. 2013)

De forma breve, olhando às recomendações para o rastreio do cancro do cólon e reto contemplam um público-alvo na faixa etária dos 50 aos 75 anos através da realização de pesquisa de sangue oculto nas fezes anualmente, ou sigmoidoscopia de 5 em 5 anos ou colonoscopia de 10 em 10 anos. (Sharaf and Ladabaum 2013)

Deixar ainda uma última nota para o facto de outros eventuais testes como colonografia virtual, pesquisa de DNA nas fezes ou vídeo capsula não apresentam ainda evidências que os suportem enquanto testes de rastreio, e como tal não deverão ser usados nesse contexto. (von Karsa, Patnick et al. 2013)

#### **4.4 Retinopatia diabética**

Existem algumas ideias importantes que estão patentes nas normas da direção geral de saúde que gostaria de assinalar antes de olharmos a demais evidências dos estudos analisados. Em primeiro lugar, a noção de que a retinopatia diabética é uma complicação major da diabetes e a principal causa de cegueira evitável na população compreendida entre os 20-64 anos (idade ativa).

Uma ideia interessante de um dos estudos é a de que a prevalência da retinopatia diabética tem vindo a aumentar, sendo que a deteção precoce e tratamento atempado mostraram redução da incidência e progressão para perda visual. (Taylor-Phillips, Mistry et al. 2016)

Em segundo lugar importa lembrar neste contexto que o rastreio terá início diferente para doentes com diabetes mellitus tipo I ou tipo II. Para doentes com diabetes mellitus tipo I a avaliação deverá ser anual, iniciando-se 5 anos após o diagnóstico. Por outro lado, para doentes com diabetes mellitus tipo II a avaliação deverá ter início na altura do diagnóstico e com uma periodicidade anual.

Posto isto, resta-nos perceber em que consiste o teste de rastreio: consiste na realização de retinografia em 2 campos retinianos: nasal e temporal, adicionalmente a uma avaliação da acuidade visual. As potenciais lesões identificadas são de dois tipos: maculopatia e retinopatia proliferativa, e uma vez identificadas são referenciadas para o serviço de oftalmologia do hospital de referência de modo a poderem realizar tratamento de fotocoagulação por laser, se assim indicado.

Ainda nos documentos relativos às normas da direção geral de saúde pode ler-se que, tendo uma sensibilidade de 92% e especificidade de 90% o teste da retinografia se justifica em termos de custo/efetividade e de ganhos em saúde.

Neste sentido, naquilo que resultou da pesquisa sobre este tema, o tópico da discussão colocou-se predominantemente naquilo que toca à periodicidade da realização do teste de rastreio, e não em relação ao teste de rastreio a aplicar.

Contudo, aqui convém salientar que os estudos e artigos incluídos, maioritariamente de outros países colocam o desafio da análise cuidada uma vez que eles próprios admitem que diferenças em termos de registos de pacientes, não uniformização de intervalo de rastreio, cobertura, métodos de rastreio e de gradação tornam difícil uma extrapolação de um país para outro. (Taylor-Phillips, Mistry et al. 2016)

Ainda assim, olhando, com o devido cuidado os seus resultados, podemos observar que alguns levantam a questão sobre a extensão do intervalo de rastreio além de 1 ano para pacientes com diabetes mellitus tipo II com baixo risco de progressão para retinopatia diabética, nomeadamente aqueles com diabetes bem controlada sob tratamento dietético e com baixo HbA1C e sem antecedentes de retinopatia diabética. (Taylor-Phillips, Mistry et al. 2016) Os autores alertam contudo para o fato desta conclusão ter na sua génese um viés relacionado com a maior participação nos estudos de doentes mais cumpridores do regime terapêutico, admitindo que os achados de custo efetividade que daí foram obtidos poderiam ter sido confusos. (Taylor-Phillips, Mistry et al. 2016)

Na análise dos vários estudos do artigo de revisão em causa, 3 estudos mostraram que o rastreio anual continua a ser mais custo efetivo, relegando para novos estudos a esperança de

que ajustes de grupos de risco diferentes possam trazer resultados mais esclarecedores. (Taylor-Phillips, Mistry et al. 2016) Desta forma, concluindo no final do artigo que apesar de não se terem obtido evidências suficientes a favor ou contra a extensão do intervalo de rastreio além de 1 ano, os autores consideram que as evidências não suportam o suficiente a extensão do rastreio por um intervalo além de 1 ano. (Taylor-Phillips, Mistry et al. 2016)

Outros artigos são mais claros em relação a esta questão, chegando a admitir que após o teste de rastreio inicial realizado devem ser repetidos anualmente por regra. Contudo a realização do exame de rastreio pode ser custo efetiva após 1 ou 2 exames normais numa população com diabetes mellitus tipo II bem controlada, considerando mesmo que aos 3 anos o risco de desenvolver retinopatia diabética nestes doentes será muito baixo. (Cuadros 2015) No outro extremo, em doentes com retinopatia diabética em progressão, o exame de rastreio deverá ser realizado com maior frequência. (Cuadros 2015)

Olhando finalmente a recomendações internacionais, nomeadamente da ADA – *American Diabettes Association* - para fazermos um ponto de convergência entre as recomendações nacionais, e as orientações dos artigos que se vão debruçando sobre o tema. Resumidamente estas referem que o rastreio anual da retinopatia diabética é muito custo efetivo quando comparado com a ausência de rastreio em doentes com diabetes mellitus tipo II. Contudo, este estudo de revisão admite que um rastreio bienal possa ser uma alternativa melhor em termos de alocação eficiente de recursos. Isto é, o rastreio anual traz mais vantagens em termos de benefícios em saúde, contudo é feito à custa de elevados gastos face ao rastreio bienal. (Li, Zhang et al. 2010)

Neste artigo volta a referir-se que rastreios com menor frequência (2-3 anos) podem ser considerados após 1 ou mais exames normais. (Li, Zhang et al. 2010)

#### **4.5 Doenças cardiovasculares**

As doenças cardiovasculares continuam a ocupar o lugar cimeiro em termo da mortalidade no nosso país, o que vai de encontro aos números apresentados por outros países também, isto apesar da tendência em decrescendo nos últimos anos. Em 2012 figurava como causa de 30,4% do total da mortalidade, informação que se pode encontrar nos documentos da direção geral de saúde relativos aos números das doenças cardio cerebrovasculares.

Esta mesma entidade aponta por um lado para a importância de adoção de medidas modificadores de estilos de vida, ao nível de exercício e dieta, nomeadamente, associadas a um foco no diagnóstico e tratamento de patologias reconhecidamente implicadas nas doenças cardiovasculares: hipertensão, dislipidémia e diabetes.

Contudo, se estas patologias são reconhecidamente abordadas, e o seu diagnóstico e tratamento têm originado frutos como é prova a diminuição ao longo dos anos da mortalidade das doenças cardiovasculares, a verdade é que ainda há muito por fazer. E existe outra patologia que mais recentemente tem chamado a si uma grande fatia da responsabilidade da ainda elevada mortalidade cardiovascular. E será sobre essa que nos vamos debruçar de forma mais extensiva neste capítulo, pelo interesse e relativa novidade da questão: a fibrilação auricular.

A maior parte da mortalidade pelas doenças do aparelho circulatório em Portugal é devida, na sua maior proporção, às doenças cérebro vasculares, que tem nos principais “culpados” a hipertensão arterial e a fibrilação auricular, que tem vindo a ter reconhecimento crescente como interveniente principal, face aos avanços no tratamento da hipertensão arterial. (Providencia, Goncalves et al. 2013) Assim, a etiologia cardioembólica nos acidentes vasculares cerebrais cifra-se com uma percentagem de 37,3% das quais 94,5 % devido a

fibrilação auricular. A acrescer ao fato dos acidentes vasculares cerebrais em doentes com fibrilação auricular serem mais extensos e incapacitantes, temos nesta patologia de base um foco importante na prevenção futura. (Providencia, Goncalves et al. 2013)

Estudos recentes alertam para o carácter francamente insatisfatório da taxa de diagnóstico e tratamento da fibrilação auricular, sendo que mesmo na presença do seu correto diagnóstico, frequentemente não é instituído tratamento adequado. (Providencia, Goncalves et al. 2013)

A acrescer a esta problemática, temos que a fibrilação auricular tem uma prevalência que aumenta com a idade. Tendo em conta o panorama mundial de envelhecimento da população, também a prevalência desta patologia tende a aumentar. De tal forma que a mortalidade atribuível a fibrilação auricular aumentou entre 1990 e 2010 na ordem dos 233,9%. (Providencia, Goncalves et al. 2013)

Desta forma os autores do artigo considerando esta temática defendem a prossecução das recomendações relativas à decisão sobre a instituição ou não da terapêutica de anticoagulação oral como profilaxia de tromboembolismo num doente com fibrilação auricular. Para tal, as classificações clínicas constituídas pela presença de fatores de risco clínico presentes nas tabelas preconizadas pela europa (CHA2DS2VASc) são proteladas sendo a sua aferição facilmente pesquisada numa breve anamnese. (Providencia, Goncalves et al. 2013)

De acordo com as recomendações da *European Society of Cardiology*, a presença de um score de CHA2DS2VASc de 2 constitui indicação para anticoagulação oral, salvo se houver contra indicação. Já perante um score de 1 a anticoagulação deve ser considerada de acordo com o risco de complicações hemorrágicas e preferência do doente. Sendo que no score 0 não está indicada qualquer terapêutica. (Providencia, Goncalves et al. 2013)

Os itens que esta classificação inclui são: presença de insuficiência cardíaca congestiva ou fração de ejeção ventricular inferior ou igual a 40%; hipertensão; idade entre 65 e 75 ou mais de 75 anos; diabetes; acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório anterior; ou doença vascular definida como: enfarte agudo do miocárdio; doença arterial periférica e placas complexas na aorta. O sexo feminino é também considerado fator de risco.

Como apontamento final dizer que os novos anticoagulantes orais mostraram vantagens nos vários *endpoints* quando comparados com a varfarina. E apesar deste alerta para a problemática da fibrilação auricular, será importante continuar a combater a hipertensão arterial apesar dos resultados positivos até agora alcançados. (Providencia, Goncalves et al. 2013)

Como nota final sublinho a noção que os autores transmitem de que a importância crescente da fibrilação auricular nos eventos cérebro vasculares impera a detecção dos casos assintomáticos, a evicção da inércia terapêutica e a aplicação de recomendações terapêuticas no que concerne à profilaxia tromboembólica nos doentes de risco. (Providencia, Goncalves et al. 2013)

## 5- Conclusão

Da análise dos vários estudos económicos e de custo efetividade podemos distinguir alguns pontos essenciais no que toca ao rastreio do cancro do colo do útero que merecerão atenção especial nos próximos anos: em primeiro lugar a constante procura de aprimorar as idades de rastreio e frequências do mesmo; em segundo, com o evoluir das tecnologias laboratoriais, os diferentes testes sugeridos serão também alvo de constante análise na procura da obtenção de mais ganhos em saúde com a redução possível de custos. Não esquecendo no entanto que o atual paradigma em saúde coloca a tónica nas vantagens em termos de ganhos em saúde como aspeto primordial face a estratégias puramente vocacionadas para redução de custos em saúde.

Por último, a influência da vacinação contra o vírus do papiloma humano sobre o risco de incidência de cancro do colo do útero, e a eventual definição de novos planos de rastreio mais custo efetivos que contemplem os subgrupos da população feminina que teoricamente terão riscos diferentes: mulheres vacinadas e mulheres não vacinadas assim que aquelas que iniciaram o plano de vacinação contemplando o vírus do papiloma humano atinjam idade de rastreio.

Quanto ao rastreio do cancro da mama foram abordadas as vantagens e desvantagens de diferentes intervalos de rastreio e idades a incluir diferentes por forma a ir de encontro a diferentes resultados. A temática da dicotomia entre benefícios e eventuais danos foi também abordada, sendo que se revelou unânime em termos de público alvo e profissionais de saúde que as vantagens justificam os eventuais danos.

Os especialistas reforçam mesmo a importância de uma cobertura do rastreio abrangente por forma a atingir maiores ganhos em termos de saúde pública com diminuição da mortalidade e portanto aperfeiçoamento do custo efetividade do programa.

Já o rastreio do cancro do cólon e reto, é considerado altamente custo efetivo embora dos testes referidos nenhum se tenha destacado claramente neste aspeto. Dessa forma, a estratégia atualmente utilizada no nosso contexto é aceitável (pesquisa de sangue oculto nas fezes anualmente), embora alguns autores afirmem que um rastreio através de colonoscopia de 10 em 10 anos produza resultados clínicos mais eficazes.

Tal como em outros programas, reforçou-se ainda a ideia de que a sua eficácia depende em grande escala da cobertura de modo a potenciar ganhos em saúde. É ainda, importante referir outra ideia chave que consiste na importância da realização de programas piloto a nível local e avaliação dos mesmos dado os resultados de outros países nem sempre poderem ser generalizáveis.

O rastreio anual da retinopatia diabética é considerado muito custo efetivo. Contudo, espera-se que no futuro se possam vir a destriçar grupos com risco diferente de modo a personalizar intervalos de rastreio diferentes.

Afastando-nos dos meandros puramente estritos do conceito de rastreio e alargando um pouco a natureza do trabalho ao interesse e relevância das informações encontradas, olhámos por fim às doenças cardiovasculares. Neste campo de relevar a importância crescente da fibrilação auricular enquanto entidade na génese dos acidentes vasculares cerebrais, e na importância que alguns autores conferem à necessidade de maior rigor no diagnóstico e tratamento adequado da mesma.

### **Agradecimentos:**

O presente trabalho constitui um passo na longa caminhada que o mestrado integrado em Medicina na Faculdade de Coimbra comporta.

Em concreto, e não apenas por este passo, mas pelo trabalho desenvolvido com os estudantes de medicina em geral, grupo no qual me incluo, gostaria de agradecer primeiramente ao Prof. Doutor Hernâni a enorme disponibilidade para connosco e comigo individualmente. Pelo seu espírito e trabalho académicos.

Em segundo e último, mas não de menor importância, gostaria de agradecer a um grupo restrito de pessoas a quem posso chamar de família, que tenho a sorte de se alargar para além dos meus pais, pilares fundamentais na minha caminhada, e não sendo necessário nomear um a um, saberão a quem me dirijo.

## Referências Bibliográficas:

Burger, E. A., et al. (2012). "Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway." British Journal of Cancer **106**(9): 1571-1578.

Cuadros, J. A. (2015). Telemedicine-based diabetic retinopathy screening programs: an evaluation of utility and cost-effectiveness, Smart Homecare Technology and TeleHealth. **Volume 2015:3**.

Dinh, T., et al. (2013). Health benefits and cost-effectiveness of a hybrid screening strategy for colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. United States, 2013 AGA Institute. Published by Elsevier Inc. **11**: 1158-1166.

Holme, O., et al. (2013). "Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals." Cochrane Database Syst Rev **9**: CD009259.

Li, R., et al. (2010). "Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review." Diabetes Care **33**(8): 1872-1894.

Mandelblatt, J. S., et al. (2009). "Effects of Mammography Screening Under Different Screening Schedules: Model Estimates of Potential Benefits and Harms." Annals of Internal Medicine **151**(10): 738-747.

Marmot, M. G., et al. (2013). "The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review: A report jointly commissioned by Cancer Research UK and the Department of Health (England) October 2012." British Journal of Cancer **108**(11): 2205-2240.

Nghiem, V. T., et al. (2015). "Economic evaluation of DNA ploidy analysis vs liquid-based cytology for cervical screening." Br J Cancer **112**(12): 1951-1957.

Pataky, R., et al. "Cost-effectiveness of population-based mammography screening strategies by age range and frequency." Journal of Cancer Policy **2**(4): 97-102.

Providencia, R., et al. (2013). [Cerebrovascular mortality in Portugal: are we overemphasizing hypertension and neglecting atrial fibrillation?]. Rev Port Cardiol. Portugal, 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier Espana. **32**: 905-913.

Sawaya, G. F., et al. (2015). "Cervical Cancer Screening in Average-Risk Women: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians." Ann Intern Med **162**(12): 851-859.

Senkus, E., et al. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. England. **26 Suppl 5**: v8-30.

Sharaf, R. N. and U. Ladabaum (2013). Comparative effectiveness and cost-effectiveness of screening colonoscopy vs. sigmoidoscopy and alternative strategies. Am J Gastroenterol. United States. **108**: 120-132.

Taylor-Phillips, S., et al. (2016). "Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review." Br J Ophthalmol **100**(1): 105-114.

Vokó, Z., et al. (2012). "Modeling Cost-Effectiveness of Cervical Cancer Screening in Hungary." Value in Health **15**(1): 39-45.

von Karsa, L., et al. (2013). "European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication." Endoscopy **45**(1): 51-59.