

Agradecimentos

*Agradeço à minha orientadora, Dra. Maria da Conceição Ventura Martins Rodrigues
Milheiro, pelo acompanhamento e sugestões fornecidas.*

*A todos que de alguma forma colaboraram e incentivaram a realização deste trabalho,
o mais autêntico e sincero OBRIGADA!*

Índice de Siglas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AGC – Atipia do Epitélio Glandular

AIS – Adenocarcinoma in situ

AJCC – American Joint Communittee on Cancer

ARS Centro – Administração Regional de Saúde do Centro

ASC –H – Atipia de Significado Indeterminado do Epitélio Escamoso(não exclui lesão de alto grau)

ASC –US – Atipia de Significado Indeterminado do Epitélio

CCR – Cancro do Cólon e do Recto

CCU – Cancro do Colo do Útero

CEA – Antígeno carcinoembrionário

COCD – Clíster Opaco com Duplo Contraste

CT – Colonoscopia Total

DES – Dietilestilbestial

DGS – Direcção Geral de Saúde

EAU – Estados Unidos da América

ECDC – European Centre of Disease Prevention ando Control

GDG – Grupos de Diagnóstico Homogéneos

HER – Human epidermal growth factor receptor

HLA – Human Leukocyte Antigen

HPV – Vírus do Papiloma Humano

HSIL – Lesão Intraepitelial de Alto Grau

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

INE – Instituto Nacional de Estatística

IPO – Instituto Português de Oncologia

LSIL – Lesão Intraepitelial de Baixo Grau

ND – Não se encontra disponível

NNPR – Número Necessário de Pessoas a Rastrear

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONSA – Observatório Nacional de Saúde

PAF – Polipose Adenomatosa Familiar

PNV – Plano Nacional de Vacinação

PSOF – Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes

ROR – Registo Oncológico Nacional

SF – Sigmoidoscopia Flexível

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TNM – Classificação dos tumores malignos

UE – União Europeia

VIH – Vírus da Imunodeficiência Adquirida

VLP – Vírus Like Particles

VPP – Valor Preditivo Português

Índice de quadros

Quadro 1 – Plano Nacional de Saúde «Metas prioritárias para as doenças oncológicas»

Quadro 2 – Incidência de cancros mais comuns verificados na Europa em 2004, em ambos os sexos

Quadro 3 – Mortalidade de cancros mais comuns verificados na Europa em 2004, em ambos os sexos

Quadro 4 – Tumor maligno da mama. Taxas de mortalidade padronizadas (1100,000 hab) na população com idade inferior a 65 anos, segundo a residência e o sexo, nos distritos do Continente, Regiões Autónomas e Regiões de Saúde – 2005

Quadro 5 – Tumor maligno da mama. Taxas de mortalidade padronizadas (1100,000 hab), pela idade, segundo a residência e o sexo, nos distritos do Continente, Regiões Autónomas e Regiões de Saúde – 2005

Quadro 6 – Ligação entre os estadiamentos do cancro da mama e o Sistema TNM

Quadro 7 – Incidência de mortalidade por cancro do colo do útero em 2005, por grupo etário, em Portugal

Quadro 8 – Resultados de citologias e procedimentos

Quadro 9 – Cronologia das citologias

Quadro 10 – Estadiamento do cancro do colo do útero

Quadro 11 – Classificação das lesões

Quadro 12 – Distribuição por fases do rastreio do cancro do cólon e do recto

Quadro 13 – Factores prognósticos no cancro do cólon e do recto

Quadro 14 – Tumor maligno do cólon e recto (CID 10: C18). Taxas de mortalidade padronizadas (11000,000 hab) na população com idade inferior a 65 anos, segundo a residência e o sexo, os distritos do Continente, Regiões Autónomas e Regiões de Saúde – 2005

Quadro 15 - Tumor maligno do cancro do cólon e do recto. Taxas de mortalidade padronizadas (1100,000 hab) segundo a residência e o sexo, nos distritos do Continente, Regiões Autónomas e Regiões de Saúde – 2005

Índice de figuras / fluxogramas

Figura 1 – Fluxograma do Programa de Rastreio do Cancro do Colo do Útero

Figura 2 – imagem do aparelho reprodutor feminino

Figura 3 – Visualização do Colo do Útero Normal

Figura 4 – Visualização do Colo do Útero com Cervicite

Figura 5 – Fluxograma do Programa de Rastreio do Cancro do Cólon e do Recto

Índice Geral

Índice de Siglas	
Índice de Quadros	
Índice de Figuras / Fluxogramas	
Resumo	8
Abstract	9
Introdução	10
Objectivos e Métodos	14
Capítulo I – Cancro da Mama	
1. Epidemiologia do Cancro da Mama	16
1.1 Incidência e mortalidade do Cancro da Mama	16
1.2 Factores de risco para o Cancro da Mama	23
2. Detecção precoce do Cancro da Mama	24
3. Programa de Rastreio do Cancro da Mama	27
4. Rastreio do Cancro da Mama –vantagens	28
5. Estadiamento no Cancro da Mama	30
6. Classificação TNM	31
7. Tratamento do Cancro da Mama	35
Capítulo II – Cancro do Colo do Útero	
1. Epidemiologia do Vírus do Papiloma Humano (HPV)	40
1.1 Incidência e mortalidade do Cancro do Colo do Útero	40
1.2 Factores de risco do Cancro do Colo do Útero	43
1.3 Sintomas do Cancro do Colo do Útero	45
2. História natural da infecção por HPV	46
3. Rastreios do Cancro do Colo do Útero	49
4. A citologia – exame do Papanicolau	52
5. Vacinação no Cancro do Colo do Útero	58
6. Estadiamento do Cancro do Colo do Útero	60
7. Tratamento do Cancro do Colo do Útero por estágio	64
Capítulo III – Cancro do Cólon e do Recto	
1. Epidemiologia do Cancro do Cólon e do Recto	69
1.1 Incidência e mortalidade	69
1.2 Factores de risco	70
2. Objectivos do Rastreio do Cancro do Cólon e do Recto	74
3. Testes de Rastreio do Cancro do Cólon e do Recto	75
3.1 Diferentes alternativas ao programa de rastreio – programas Europeus e Americanos	78
3.2 Novos testes de rastreio	79
4. Recomendações nos diferentes grupos de risco	80
5. Descrição do Programa de Rastreio do Cancro do Cólon e do Recto na Região Centro	81
6. Estadiamento dos tumores cólon-rectais	84
7. Factores de prognóstico no Cancro do Cólon e do Recto	86
8. Tratamento do Cancro do Cólon e do Recto	90
Conclusão	92
Bibliografia	

Resumo

Com este trabalho pretendeu-se fazer uma revisão bibliográfica acerca dos rastreios do cancro da mama, do colo do útero e por final do cólon e recto.

Nos dias de hoje, o cancro continua a ter um papel significativo no número de mortes entre os portugueses.

Mas está cientificamente provado que os rastreios são uma forma eficaz de reduzir a morbilidade e a mortalidade deste problema que mata tantos portugueses, em todas as faixas etárias.

Esta dissertação encontra-se dividida em três capítulos, onde serão abordados os seguintes pontos: epidemiologia do cancro, detecção precoce do cancro pelo rastreio, aspectos clínicos com estadiamento e tratamento.

Estes mesmos capítulos são precedidos de uma introdução e finalizados com uma breve conclusão, onde se procurou valorizar o importante papel dos Médicos de Família, no sucesso dos rastreios.

Palavras-chave – Rastreio, prevenção, Cancro da Mama, Cancro do Colo do Útero, Cancro do Cólon e do Recto, diagnóstico precoce e tratamento.

Abstract

With this work, we pretend to give a biographical review of the screening programs in Portugal: Breast cancer, Cervical cancer and colorectal cancer.

Cancer is one of the leading causes of death in Portugal.

The screening programmes are one of the leading tools to prevent mortality, in these pathologies.

We have divided this work into three chapters: Epidemiology of the above cancers, Early cancer detection, Clinical aspects of cancer, Staging and Treatment of cancer.

Finally, we would go writing a conclusion, about the review and the important role which the general Practitioner plays in screening.

Key words – screening, prevention, Breast cancer, Cervical cancer and colorectal cancer, early detection, treatment.

Introdução

Actualmente o cancro da mama, o cancro do colo do útero e o cancro do cólon e do recto são um importante problema de saúde pública a nível nacional e internacional, pelo que a problemática da sua abordagem continua a ser pertinente e actual.

Os dados epidemiológicos são claros: estamos perante neoplasias com grande prevalência na mulher e no homem, com um aumento da sua incidência ao longo dos últimos anos à escala mundial.

O cancro da mama representa 10% de todos os novos casos de cancro invasivo diagnosticado no mundo a cada ano, e 22% dos cancros diagnosticados na mulher.

Em Portugal, a incidência de cancro da mama varia segundo Marques (2003), um pouco em «função das regiões, sendo diagnosticado cerca de 3500 a 4000 novos casos por ano», dando uma média diária de 10 novos casos (Pereira, 2006).

Em Portugal a taxa de padronização de cancro do colo do útero, estimada para o ano de 2000, foi de 17 casos por 100,000 mulheres, correspondendo a 958 casos de cancro do útero. Em termos de mortalidade, em Portugal ocorreram respectivamente 220, 220 e 207 óbitos por cancro do colo do útero em 2002, 2003 e 2004 respectivamente.

No ano de 2004 verificou-se uma taxa de mortalidade bruta de cerca de 3,81 /100,000 mulheres em todas as idades (Costa, 2007).

O cancro do cólon e do recto é um problema de ambos os sexos. A taxa de mortalidade padronizada na população com idade inferior a 65 anos é de 6,5 / 100,000 nos homens e de 4,1 /100,000 nas mulheres. No entanto a taxa de mortalidade para todas as idades aumenta para 20,4 /100,000 nos homens e 12,1/100,000 nas mulheres.

A implementação de programas como “A Europa contra o Cancro” é um reflexo do esforço para reduzir a incidência e a mortalidade por cancro.

Em Portugal, é igualmente, objectivo do Plano Nacional de Saúde, a diminuição da taxa de incidência e mortalidade por cancro.

O Plano Nacional de Saúde prevê as seguintes metas prioritárias para as Doenças Neoplásicas:

Plano Nacional de Saúde «Metas Prioritárias para as Doenças Neoplásicas»

Indicador	Situação actual	Projeção para 2010	Meta para 2010
Cancro da mama			
Taxas de rastreio	ND	—	60% da pop.alvo
Taxa de mortalidade padronizada por cancro da mama antes dos 65 anos/100000 mulheres ¹	14,3	13,5	10
% de sobrevivência aos 5 anos ²	71,9	ND	75
Cancro do colo do útero			
Taxas de rastreio	ND	—	60% da pop.alvo
Taxa de mortalidade padronizada por cancro do colo do útero antes dos 65 anos/100000 mulheres ¹	3,5	3,1	2
% de sobrevivência aos 5 anos ²	55,6	ND	68
Cancro do cólon e recto			

Taxas de rastreio	ND	—	60% da pop.alvo
Taxa de mortalidade padronizada por cancro do cólon e recto antes dos 65 anos/ 100000 indivíduos¹	7,9	7,9	6
% de sobrevivência aos 5 anos (homens)²	46,3	ND	55

Quadro 1: Plano Nacional de Saúde «Metas Prioritárias para as Doenças Neoplásicas»

(1) DGS. Os dados da situação actual referem-se a 2001. (2) Eurocare. 3. Os dados da situação actual referem-se a 1998. ND – Não se encontra disponível q

Por isso os programas de rastreio da mama, do colo do útero e o programa piloto de rastreio do cancro do cólon e do recto são muito importantes. Em outros países a prevenção do cancro do cólon e do recto determinou já uma redução significativa e mortalidade nas populações rastreadas. A utilidade preventiva levou a uma poupança de recursos financeiros no serviço de saúde.

O Programa Regional de Rastreio do Cancro do Cólon e do Recto já se encontra a decorrer, em alguns Centros de Saúde da região centro.

Este programa de rastreio irá ser implementado por fases até 2019. A região centro encontra-se na vanguarda dos rastreios. Os rastreios da mama e do colo do útero são realizados desde 1990.

Para finalizar, esta breve introdução, basta apenas dizer que esta dissertação é uma revisão sobre o rastreio do cancro da mama, cancro do colo do útero e sobre o Programa Regional de Rastreio do cancro do cólon e do recto, sendo que este se encontra a decorrer em fase piloto.

Estruturalmente esta dissertação encontra-se dividida em 3 capítulos (respectivos a cada cancro abordado), cada um abordando os seguintes pontos:

- Epidemiologia do cancro: incidência, mortalidade e factores de risco;
- Metodologia do respectivo rastreio;
- Aspectos clínicos, relativos à classificação dos tumores e formas de tratamento.

Finalmente este trabalho é finalizado com uma breve conclusão.

Objectivos do trabalho

Com este trabalho foi efectuada uma revisão bibliográfica acerca de importância dos rastreios do cancro da mama, cancro do colo do útero e cancro do cólon e do recto, na prevenção da doença e consequentemente na obtenção de ganhos em saúde.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados da: Direcção Geral de Saúde, Direcção de Serviços de Epidemiologia e Estatística de Saúde, na Endonews, Revista Portuguesa de Clínica Geral, Administração Regional de Saúde do Centro (ARS Centro), British Medical Journal, American Joint Committee on Cancer (AJCC), Revista de Obstetrícia e Ginecologia, Journal of Clinical Oncology, Organização Mundial de Saúde (OMS), New England Journal of Medicine, Annls of Internal Medicine, Jouranl of the National Cancer Institute, guidelines, revisões e ensaios clínicos aleatorizados e publicados até 2008 em Português e em Inglês, utilizando as seguintes palavras-chave: Rastreio, Cancro da mama, Colo do útero, Cancro do cólon e do recto, Screening, ARSC, Estadiamento, Papanicolau.

Obtiveram-se deste modo (26) artigos /guidelines, os quais foram incluídos na revisão.

Capítulo I - Cancro da Mama

1. Epidemiologia do Cancro da Mama

1.1 Incidência e Mortalidade do Cancro da Mama

O cancro da mama representa 10% de todos os novos casos de cancro invasivo diagnosticados no mundo em cada ano, e 22% dos cancros diagnosticados nas mulheres.

É mais comum nos países industrializados, mas a tendência mundial para um estilo de vida mais ocidental, tornou-o no cancro mais frequente, inclusivamente nos países menos desenvolvidos. As taxas de incidência estão a subir e o número de novos casos de cancro da mama invasivo poderá chegar perto dos 1,5 milhões / ano até 2010 (Smith, 2004).

Tal como no resto do mundo, também na Europa, o cancro da mama ocupa os primeiros lugares das neoplasias que atingem a população.

Na Europa as estimativas de 2004, em ambos os sexos indicam, o diagnóstico de 2,886,800 novos casos de cancro e 1,711,000 mortes por esta patologia.

De seguida é apresentado um quadro ilustrativo acerca da incidência dos cancros mais comuns verificados na Europa em 2004, em ambos os sexos:

Localização	Nº Casos	Percentagem %
Todos os Locais	2886800	100%
Pulmão	381500	13,2%
Cólon e Recto	376400	13%
Mama	370100	12,8%
Estômago	171000	5,9%
Útero	133800	4,6%
Linfomas	121200	4,2%
Cavidade Oral e Faringe	97800	3,4%
Leucemia	75600	2,6%
Laringe	46100	1,6%
Esófago	43700	1,5%

Quadro 2- Incidência dos cancros mais comuns verificados na Europa em 2004, em ambos os sexos

Fonte: (Boyle, P. & Ferlat, J. 2005)

Localização	Número de Óbitos	Percentagem %
Todos os Locais	1711000	100%
Pulmão	341800	20%
Cólon e Recto	203700	11,9%
Estômago	137900	8,1%
Mama	129900	7,6%
Linfoma	65200	3,8%
Leucemia	52600	3,1%
Útero	49300	2,9%
Cavidade Oral e Faringe	40100	2,3%
Esófago	39000	2,3%
Laringe	24500	1,4%

Quadro 3: Mortalidade dos cancros mais comuns verificados na Europa em 2004, em ambos os sexos

Fonte: (Boyle, P. & Ferlat, J. 2005)

Em Portugal, a incidência de cancro da mama varia, segundo Marques (2003) um pouco em função das regiões, sendo diagnosticados cerca de 3500 a 4000 novos casos por ano, dando uma média diária de 10 novos casos (Marques, 2003).

Segundo dados do Instituto Nacional de Estatística, o cancro da mama tornou-se a principal causa de morte, por neoplasia na mulher, no entanto a mortalidade pelo cancro da mama tem vindo a estabilizar ou mesmo a diminuir.

	Mulheres
Total Geral	12,6
Continente	12,4
Aveiro	9,8
Beja	12,0
Braga	8,5
Bragança	11,1
Castelo Branco	13,2
Coimbra	12,7
Évora	19,4
Faro	14,7
Guarda	7,4
Leiria	12,0
Lisboa	14,4
Portalegre	15,7
Porto	11,2
Santarém	13,3

Setúbal	13,0
V. Castelo	10,6
Vila Real	11,2
Viseu	13,8
R. Aut. Açores	14,8
R. Aut. Madeira	19,7
R. Norte	10,5
R. Centro	11,6
R. Lisboa e Vale do Tejo	13,9
R. Alentejo	15,9
R. Algarve	14,7

Quadro 4: Tumor maligno da mama feminina (CID 10: C50). Taxas de mortalidade padronizada (1100,000 hab) na população com idade inferior a 65 anos de idade, segundo a residência e o sexo, nos distritos do Continente, Regiões Autónomas e Regiões de Saúde – 2005

(método directo da população – padrão europeu)

Fonte: Instituto Nacional de Estatística (INE)

Mulheres

Total Geral	19,8
Continente	19,4
Aveiro	16,3
Beja	20,7
Braga	14,5
Bragança	13,0
Castelo Branco	18,2
Coimbra	19,9
Évora	27,7
Faro	21,2
Guarda	12,8
Leiria	19,2
Lisboa	23,4
Portalegre	23,9
Porto	17,0
Santarém	20,6
Setúbal	20,5
V. Castelo	17,0

Vila Real	15,7
Viseu	20,1
R. Aut. Açores	27,0
R. Aut. Madeira	28,4
R. Norte	16,0
R. Centro	18,0
	22,3
R. Alentejo	24,3
R. Algarve	21,2

Quadro 5: Tumor maligno da mama feminina. Taxas de mortalidade (1100,000) padronizadas pela idade, segundo a residência e o sexo nos distritos do Continente, Regiões Autónomas e Regiões de Saúde - 2005

Fonte: INE

1.2 Factores de Risco para o Cancro da Mama

Existem uma série de factores que aumentam a predisposição das mulheres para adquirirem o cancro da mama, tais como:

- 1) Idade: entre 75% a 80% dos casos ocorrem após os 50 anos de idade;
- 2) Primeira menstruação antes dos 11 anos de idade;
- 3) Menopausa tardia;
- 4) Primeiro filho depois dos 35 anos de idade;
- 5) Nuliparidade;
- 6) História familiar: 90% dos casos de cancro da mama ocorrem ao acaso, são esporádicos; apenas 10% são ligados à predisposição genética. A história de cancro em familiares triplicam o risco, principalmente se ocorrerem antes dos 70 anos de idade;
- 7) Biópsia da mama com hiperplasia atípica;
- 8) Já ter tido cancro da mama;
- 9) Obesidade: aumenta o risco principalmente depois da menopausa;
- 10) Dieta rica em gordura;
- 11) Consumo excessivo de álcool;
- 12) Radioterapia em tecido mamário;
- 13) Reposição hormonal de estrogéneo associados ao não à progesterona.

(Marques, 2003)

2. Detecção precoce do Cancro da Mama

É muito importante fazer o exame de rastreio antes de surgirem quaisquer sinais ou sintomas. Só assim se pode detectar e tratar precocemente o cancro da mama. Se for detectada precocemente, a probabilidade do tratamento ser eficaz e bem sucedido é muito mais elevada,

É muito importante o rastreio do cancro da mama antes do desenvolvimento dos sintomas.

- A) Auto- exame da mama
- B) Mamografia de rastreio
- C) Exame clínico da mama
- D) Mamografia de diagnóstico

A) Auto exame da mama

O auto-exame da mama deverá ser feito mensalmente para avaliar quaisquer alterações nas mamas.

A melhor altura para realizar o auto-exame da mama, é aproximadamente uma semana depois da menstruação. Se a menstruação for irregular deverá realizar o auto-exame no mesmo dia de cada mês.

Para realizar o auto-exame de forma correcta, a mulher deverá colocar-se de pé em frente a um espelho, com os braços caídos ao longo do corpo e seguir os seguintes passos (Austoker, 2003):

- 1) Deve-se comparar as duas mamas, tendo atenção à forma e ao tamanho. Não é invulgar que uma mama seja maior que a outra. Deve-se verificar se as mamas apresentam nódulos ou saliências. Também se deve observar se houve alguma mudança no tamanho ou no aspecto das mamas, como sejam a formação de rugas ou pregas, depressões ou escamação da pele. Deve – se igualmente verificar se os mamilos estão normais, ou se pelo contrário estão retraídos ou escondidos. Nos mamilos deve-se tentar detectar a possível presença de nódulos, o aparecimento de algum tipo de secreção ou perda de líquido. Também é aconselhável verificar as mesmas características mas com os braços em diferentes posições (Austoker, 2003);
- 2) Levantar o braço esquerdo e examinar a mama esquerda com a mão direita, pressionando com a ponta dos dedos. Começar pela extremidade exterior, realizando movimentos circulares, apalpando assim toda a mama. De seguida deve-se examinar a área próxima da axila, passando pela clavícula, bem como a zona abaixo da mama (Austoker, 2003);
- 3) Pressionar suavemente o mamilo e verificar se existe algum tipo de secreção ou perda de líquido;
- 4) Repetir os passos 2 e 3 na mama direita;
- 5) Repetir os passos 2 e 3 nas duas mamas deitadas. Deve-se estar deitada de costas, com o braço sobre a cabeça e colocar uma almofada sobre o ombro do lado da mama a ser examinada. É importante lembrar as mulheres que o auto-exame da mama não substitui a mamografia regular de rastreio.

B) Mamografia de rastreio

É um exame radiológico das glândulas mamárias efectuado às mulheres que não têm queixas a nível da mama. É praticado com um carácter regular no grupo etário entre os 45-69 anos de idade.

É um exame simples e rápido que permite detectar muito cedo as anomalias suspeitas que podem aparecer ao nível da mama.

A detecção precoce dos pequenos cancros aumenta inegavelmente a esperança de vida das mulheres.

C) Exame clínico da mama

Durante um exame clínico da mama, o médico palpa as mamas em diferentes posições: enquanto está de pé, sentada e deitada.

O médico pode pedir que levante os braços acima da cabeça, que os deixe caídos ou que faça força com as mãos contra as coxas.

O médico procura quaisquer diferenças entre as mamas, incluindo diferenças invulgares, de tamanho e de forma. Na pele é verificada a presença de vermelhidão, depressões cutâneas ou outros sinais anormais. Os mamilos devem ser pressionados para verificar se existe alguma secreção ou perda de líquido. O médico poderá examinar toda a mama, usando a ponta dos dedos para sentir quaisquer alterações e / ou nódulos, examinando igualmente a área axilar e a área da clavícula, primeiro de um lado e depois de outro. Um nódulo apresenta, geralmente o tamanho de uma ervilha, antes que alguém o consiga sentir ou apalpar. Devem ser verificados os gânglios linfáticos perto da mama, para ver se estão inchados (Sousa, 1993).

D) Mamografia de diagnóstico

A mamografia de diagnóstico é constituída por imagens de raio X da mama, para que sejam obtidas imagens mais claras e detalhadas de qualquer área que pareça suspeita ou anormal.

3. Programa de rastreio do Cancro da Mama

O Programa de Rastreio do Cancro da Mama por mamografia é englobada no âmbito do Plano Oncológico Nacional e na Rede Europeia de Rastreio do Cancro da Mama.

O rastreio do cancro da mama é dirigido a mulheres com idades compreendidas entre os 45 e os 69 anos de idade.

São ainda aceites, mas não convocadas, as mulheres com idades até aos 74 anos que já estejam integradas no rastreio.

Em termos de convocatória, serão convidadas, as utentes rastreadas em anos anteriores, assim como as utentes inscritas nos Centros de Saúde que ainda não integram o programa, do grupo etário: 45 – 69 anos de idade.

O papel do Médico de Família é fundamental para o sucesso do Rastreio do Cancro da Mama. Todos os Médicos de Família devem:

- 1) Aconselhar a prática do auto-exame da mama a partir dos 20 anos de idade;
- 2) Realizar o exame clínico da mama periodicamente e em todas as mulheres a partir dos 41 anos de idade, uma vez por ano;

- 3) Estimular a participação no rastreio e orientar a mulher rastreada, quando necessário.

Os resultados do rastreio negativo são enviados para os Médicos de Família dos Centros de Saúde.

As utentes com classificações duvidosas ou positivas são convocadas directamente pelo Programa para estudo complementar na Unidade de Aferição do Programa.

Actualmente em Portugal, com uma população feminina de 5 milhões, aparecem 4500 novos casos de cancro da mama, ou seja, 11 novos casos por dia, morrendo por dia 4 mulheres por dia com esta doença.

Para aliviar esta situação, o auto-exame, o exame clínico e a mamografia são meios eficazes para um diagnóstico precoce da doença.

4. Rastreio do Cancro da Mama - Vantagens

- 1) É um exame que obtém grandes êxitos. A mamografia de rastreio é o único exame que permite detectar, na grande maioria dos casos, as lesões num estágio onde não podem ser apalpadas e quando elas não provocam a aparição de sintomas. A mamografia permite ganhar pelo menos dois ou três anos sobre o começo do tratamento;
- 2) O despiste por mamografia aumenta a possibilidade de cura. O diagnóstico precoce de cancro permite igualmente, com mais frequência, prolongar a vida das mulheres atingidas;
- 3) O rastreio por mamografia melhora a qualidade de vida das mulheres atingidas;

- 4) O rastreio por mamografia permite tranquilizar um grande número de mulheres.
A grande maioria das mulheres que se submetem ao rastreio receberão um resultado que confirmará que não tem qualquer sinal de cancro da mama;
- 5) O rastreio permite melhorar a qualidade dos cuidados de saúde prestados às mulheres atingidas, devido à mobilização do corpo médico;
- 6) A mamografia de rastreio do cancro da mama é totalmente grátis.

Para que o cancro da mama seja diagnosticado precocemente, é importante que:

- 1) Faça um auto exame das mamas mensalmente após o período menstrual;
- 2) Vá ao médico especialista em patologia mamária, uma vez por ano;
- 3) Participe em programas de rastreio.

Sintomas mais comuns do cancro da mama:

- 1) Aparecimento de nódulos ou endurecimento da mama ou debaixo do braço na zona da axila;
- 2) Mudanças no tamanho ou no formato da mama;
- 3) Alteração na coloração ou na sensibilidade da pele da mama ou da sua aréola;
- 4) Corrimento pelo mamilo, com ou sem sangue;
- 5) Retração da pele da mama ou do mamilo.

(Marques, 2003)

5. Estadiamento no Cancro da Mama

O correcto estadiamento do tumor é hoje um elo fundamental para se decidir qual o melhor tipo de tratamento, avaliar a resposta terapêutica e prever o prognóstico. Só com uma uniformização de conceitos foi possível avaliar e comparar os resultados terapêuticos de instituição para instituição e por isso foi mundialmente aceite o sistema TNM do American Joint Committe on Cancer e do Union Internationale Contre le Cancer (UICC, 2002) .

No seguinte quadro podemos ver a ligação entre estágio e sistema TNM

Estadiamento			
Estádio 0	TISs	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II a	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio II b	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio III a	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 / 2	M0

Estádio III b	T4	N Qualquer	M0
	T Qualquer	N3	M0
Estádio IV	T Qualquer	N Qualquer	M1

Quadro 6: Ligação entre os estadiamentos do cancro da mama e o sistema TNM

6. Classificação TNM

Tumor Primário – a medida clínica para classificar o tumor primário (T) é aquela julgada de maior importância para o caso em particular, ou seja, o exame físico ou exame radiológico. Na classificação pT o tamanho do tumor é a medida apenas do componente invasivo. O tamanho do tumor primário é medido para a classificação T antes que qualquer tecido seja removido para estudos.

Gânglios Linfáticos – Os gânglios linfáticos da mama drenam por meio de três trajectos principais: mamária interna, axilar e transpeitoral. Para propostas de classificação, os gânglios intramamários são designados regionais. As metástases para qualquer outro gânglio, incluindo cervical ou em cadeia mamária interna contralateral são classificadas como distantes (M1).

Os gânglios linfáticos regionais são os seguintes:

- axilares
- mamários internos
- supraclaviculares

Nos casos em que os gânglios regionais não podem ser avaliados, removidos ou não vão previamente para exame patológico, são designados por NX ou PNX. Casos em que não são detectados metástase nos gânglios regionais são designados por NO ou PNO.

Metástases à distância - as células tumorais podem disseminar-se pelo sistema linfático ou vascular. Os quatro principais locais de disseminação são os ossos, os pulmões, o cérebro e o fígado, no entanto, qualquer local é possível de metastização.

Os casos em que as metástases à distância não podem ser avaliadas são designadas como MX, quando estão ausentes a designação é MO e quando uma ou mais são identificadas a designação é MI.

Actualmente os gânglios supraclaviculares positivos são designados de N3 em vez de MI (AJCC; 2004).

T (Tumor)

TX – O tumor não pode ser avaliado

T0 – Sem evidência de tumor primitivo

T – Carcinoma in situ

TIS (DCIS) – Carcinoma ductal in situ

TIS (LCIS) - Carcinoma lobular in situ

TIS (Paget) – Doença de Paget do mamilo sem tumor

T1 – Tumor com 2 cm ou menos de maior dimensão:

T1 mic – microinvasão de diâmetro máximo igual a 0,1cm

T1 a – 0,5 cm ou menos de maior dimensão

T1 b – maior que 0,5 cm e menor que 1 cm de maior dimensão

T1 c – diâmetro máximo maior que 1 cm mas menor ou igual a 2cm

T2 – Tumor > 2 cm e <= 5 cm

T3 – Tumor > 5 cm de maior dimensão

T4 – Tumor de qualquer tamanho mas com extensão directa à parede do tórax, ou à pele

T4 a – extensão directa à parede do tórax, não incluindo o músculo peitoral

T4 b – edema ou ulceração da pele da mama, ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama

T4 c – T 4 a e T4 b juntamente

T4 d – carcinoma inflamatório

Gânglios Linfáticos Regionais (N)

NX – Não pode ser avaliado os gânglios linfáticos regionais

N0 – Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais

N1 – Metástases em um ou mais gânglios axilares homolaterais móveis

N2 – Metástases em um ou mais gânglios axilares homolaterais fixos ou aderentes ou metástases em gânglios mamários internos homolaterais clinicamente aparentes, na ausência de metástases axilares clinicamente evidentes

N2 a – metástases em gânglios axilares homolaterais fixos ou aderentes entre si ou a outras estruturas

N2 b – metástases em gânglios mamários internos homolaterais clinicamente aparentes, na ausência de metástases axilares clinicamente evidentes

N3 – Metástases em gânglios infraclaviculares homolaterais com ou sem envolvimento de gânglios axilares ou em gânglios mamários internos homolaterais clinicamente aparentes na presença de metástases axilares clinicamente evidentes ou metástases em gânglios supraclaviculares homolaterais com ou sem envolvimento de gânglios axilares e mamários internos

N3 a - metástases em gânglios infraclaviculares homolaterais

N3 b – metástases em gânglios mamários internos e axilares homolaterais

N3 c – metástases em gânglios supraclaviculares homolaterais

Metástases à Distância (M)

MX – Não podem ser avaliadas as metástases à distância

M0 – Sem metástases à distância

M1 - Metástases à distância

7. Tratamento do Cancro da Mama

A compreensão adequada de factores de prognóstico do cancro da mama pode ajudar a seleccionar o tratamento adequada para cada doente (Abraham, 2005).

Os factores apontados são o envolvimento ganglionar, o tamanho e grau do tumor, o estado dos receptores de estrogéneo (RE) e progesterona (RP), o estado do marcador biológico HER 2/ neu (human epidermal growth factor receptor), o perfil de expressão genética, os antigéneos de proliferação nuclear e a idade da doente.

Gânglios Linfáticos - um dos marcadores de prognóstico mais potentes no cancro da mama é o número de gânglios linfáticos positivos. À medida que o seu número aumenta, as taxas de recorrência também aumentam, diminuindo as taxas de sobrevivência. Os doentes são frequentemente agrupados como tendo gânglios negativos, 1 a 3 gânglios positivos, 4 a 9 gânglios positivos e 10 ou mais gânglios positivos (Tsangaris, 2000) .

Tamanho do tumor – É particularmente útil em doentes com gânglios anatomopatologicamente negativos. As doentes com gânglios negativos e com um tumor com menos de 10cm têm um prognóstico favorável.

Grau do tumor – a taxa de recidiva aumenta à medida que o grau do tumor aumenta

Estados dos receptores de estrogéneos e de receptores de progesterona – o estado destes receptores no tumor primário, presente em 50% a 80% dos carcinomas da mama, é um factor poderoso para predizer a resposta endócrina. Cerca de 80% dos tumores com receptores hormonais positivos respondem à terapêutica hormonal, enquanto que os tumores negativos têm menos de 10% de possibilidade de responder. Assim, as doentes

com cancro que têm receptores positivos têm um melhor prognóstico do que as que apresentam cancro com receptores negativos.

Estado HER 2/neu – é um marcador tumoral biológico detectado em 25% dos casos de cancro da mama. A sua expressão correlaciona-se com um comportamento mais agressivo do tumor, logo um pior prognóstico.

Perfis da expressão genética – Oncotype DX é um novo exame genómico de diagnóstico do cancro da mama. Este exame quantifica a probabilidade de recorrência de cancro em mulheres com cancro da mama diagnosticado de novo em estágio I ou II com gânglios negativos e receptores de estrogénios positivos. As doentes são divididas em grupos de baixo risco, risco intermédio e alto risco, com base na expressão de um painel de 21 genes. Tem-se verificado, que a pontuação de recorrência determinada por este exame é um predictor de prognóstico melhor que as medidas padrão como a idade, tamanho do tumor e grau do tumor (Mirshahidi, 2005).

Antigénios de proliferação nuclear – um dos marcadores mais utilizados é o Ki 67, que é um antigénio nuclear presente em células na fase activa do ciclo celular mas ausente na fase de repouso. Isto permite avaliar o grau de proliferação celular, dando assim uma noção da actividade proliferativa e do grau de malignidade de um determinado tumor.

Idade da doente – as doentes mais jovens, especialmente com menos de 35 anos, têm um pior prognóstico comparativamente com doentes mais velhas, com mais de 50 anos de idade.

Mais de 90% dos diagnósticos do cancro da mama são feitos numa fase inicial da doença, sendo potencialmente curáveis com cirurgia conservadora, radioterapia e terapêutica sistémica (Abraham, 2005).

Cirurgia – Os métodos cirúrgicos disponíveis incluem a mastectomia radical modificada e a linfadectomia com cirurgia dos gânglios axilares. Os resultados de estudos tem demonstrado de forma conclusiva que o tratamento conservador da mama com linfadectomia ou tumorectomia e radioterapia produz taxas de sobrevivência sem doença e sobrevivência global equivalentes às da mastectomia. Actualmente o tratamento conservador da mama com radioterapia é o tratamento de primeira linha preferido no cancro da mama, em fase inicial.

A margem de tecido normal removido com o tumor na cirurgia conservadora da mama é o factor de prognóstico mais importante no controlo da doença a nível local.

Biópsia de gânglio sentinela – A evolução da cirurgia menos extensa a nível axilar é um avanço recente importante na continuação do afastamento de terapêutica local intensiva.

A biópsia de gânglios sentinela é um procedimento pouco invasivo para estadiamento axilar. O gânglio sentinela é definido como o primeiro gânglio da cadeia linfática que recebe a drenagem linfática primária. O uso desta técnica permite evitar a dissecação completa da axila se o gânglio sentinela não revelar a existência de cancro. Se o gânglio for positivo a doente necessita de dissecação axilar completa (Tsangaris, 2005).

Radioterapia – Estudos revelam que a radioterapia diminui claramente a taxa de recorrência locorregional em doentes sujeitas a linfadectomia (Tsangaris, 2005).

Os campos usados na radioterapia incluem campos tangenciais à mama e parede torácica e um campo de reforço no leito tumoral. A radioterapia pós-mastectomia está indicada em doentes de risco elevado como as que têm 4 ou mais gânglios positivos, extensão ganglionar extra-capsular evidente, com tumor primário maior que 5cm ou margens de ressecção profundas positivas ou muitas próximas do tumor primário.

As novas técnicas de radioterapia incluem irradiação da mama, irradiação parcial da mama e braquiterapia e braquiterapia intersticial.

Tratamento sistémico – O uso da terapêutica sistémica adjuvante, baseia-se na teoria da existência de micrometastases ocultas no momento em que é feito o diagnóstico nas doentes em que, mais tarde é identificada doença à distância (Tsangaris et al, 2000).

O tratamento adjuvante é definido como o uso de terapêutica sistémica para a doença metastásica microscópica após a ressecção cirúrgica do tumor primário. A quimioterapia e a terapêutica anti-estrogenica são duas formas principais de tratamento adjuvante, e as doentes podem ser submetidas a um ou a ambos.

Quimioterapia adjuvante – Os citostáticos são frequentemente administrados em combinação para atingir as células tumorais, a partir de diferentes pontos do ciclo celular para evitar o desenvolvimento do tumor (Mirshahidi, 2005).

Terapêutica endócrina adjuvante – É recomendada apenas em doentes com cancro da mama positivos para os receptores de estrogéneos e progesterona. O tamoxifeno é a terapêutica endócrina mais utilizada (Mirshahidi, 2005).

Capítulo II - Cancro do Colo do Útero

1. Epidemiologia do Vírus do Papiloma Humano (HPV)

1.1 Incidência e mortalidade

Não há uma caracterização epidemiológica dos tipos de HPV que ocorrem na população feminina portuguesa, uma vez que os dados existentes se reportam principalmente a mulheres com displasia ou cancro invasivo.

Até recentemente os testes existentes informavam apenas acerca do grau de risco oncogénico do vírus, sendo alto ou baixo. Nos últimos anos foram introduzidos no mercado testes que permitem determinar o(s) genótipo(s) de HPV presente(s) na lesão.

Em Portugal, assume-se que os genótipos de HPV tenham de um modo geral, uma distribuição semelhante à de outros países da União Europeia. Assim, os genótipos 16 e 18 são os mais prevalentes e responsáveis por cerca de 70% a 75% dos casos de cancro do colo do útero e os genótipos 31 e 45, foram por exemplo apenas encontrados em 6% das mulheres portuguesas, com cancro do colo do útero (Trottier, 2006).

Em Portugal, a taxa padronizada de incidência do cancro do colo do útero, estimada para o ano de 2000, foi de 17 casos por 100,000, correspondendo a 958 casos de cancro do colo do útero (Pinheiro e tal, 2003).

Outros dados nacionais, Grupos de Diagnostico Homogéneos (GDH), apontam para cerca de 1000 novos casos todos os anos (1090 casos em 2005) com uma taxa de incidência de 20,95% / 100,000 mulheres de todas as idades (Costa et al, 2007).

O risco cumulativo (0- 74 anos de idade) de uma mulher desenvolver cancro do colo do útero foi estimado em 1,3% e o risco cumulativo de morrer por esta causa, em todas as idades, foi estimado em 0,7% (Trottier, 2006).

Em termos de mortalidade em Portugal ocorreram respectivamente 220, 220 e 207 óbitos por cancro do colo do útero em 2002, 2003 e 2004 respectivamente.

No ano de 2004 verificou-se uma taxa de mortalidade bruta de cerca de 3,81/100,000 mulheres, em todas as idades (DGS, 2007).

No entanto, estes valores podem estar subavaliados por não incluírem cancros do colo do útero que foram registados como neoplasias malignas do útero.

Em 2004, os valores mais altos para as taxas de mortalidade padronizadas por área geográfica, verificaram-se na região de Setúbal e na Região Autónoma da Madeira.

Em Portugal no ano de 2004, o número total de vidas potencialmente perdidos por cancro do colo do útero, até aos 70 anos de idade, foi de 2292,5 casos (DGS, 2005).

Mais de metade das mortes anuais a nível nacional ocorrem, em mulheres com idades inferiores a 60 anos de idade (DGS, 2005).

Grupo etário	Incidência por 100,000	Mortalidade por 100,000
Total	20,95	3,81
>= 15	24,52	4,45
15-19	0,00	0,00
20-24	0,61	0,00
25-29	3,15	0,24
30-34	10,85	1,23

35-39	23,79	2,81
40-44	39,20	4,62
45-49	41,45	5,90
50-54	42,85	6,02
55-59	34,80	6,30
60-64	31,91	5,97
65-69	32,24	7,08
70-74	32,15	8,71
75-79	30,54	10,90
80-84	27,11	12,45
+ 85	17,82	11,70

Quadro 7: Incidência e mortalidade por cancro do colo do útero em 2005, por grupo etário, em Portugal

Fonte: DGS, 2006

A persistência de taxas elevadas de incidência e de mortalidade por cancro do colo do útero ao longo do ciclo de vida das mulheres sugere, baixa cobertura nacional de rastreios, que iria permitir conter a doença em fases mais precoces e em idades progressivamente mais jovens.

1.2 Factores de Risco do Cancro do Colo do Útero

Um factor de risco é algo que aumenta a possibilidade de se vir a desenvolver a doença. Estudos identificaram alguns factores que podem aumentar o risco. Quando presentes em simultâneo, estes factores aumentam ainda mais o risco.

- Vírus do HPV :

A infecção por HPV é o principal factor de risco para o cancro do colo do útero. As infecções por HPV são muito frequentes. Estes vírus são transmitidos de pessoa em pessoa através do contacto sexual, sendo que a maior parte das pessoas, já foi num dado momento infectada com HPV (Trottier, 2006).

Alguns tipos de HPV podem provocar alterações do colo do útero, como verrugas, cancro e outras complicações genitais.

Os médicos devem verificar se há sinais de HPV, mesmo que não existam verrugas ou outros sintomas. Se uma mulher tiver uma infecção, o médico pode sugerir algumas formas para evitar o contágio.

O exame do Papanicolau pode detectar alterações nas células do colo do útero causadas por HPV.

- Não realizar o exame do Papanicolau regularmente:

O cancro do colo do útero é mais frequente em mulheres que não realizam periodicamente o exame do Papanicolau. A realização deste exame possibilita a detecção de células pré-cancerígenas. O tratamento das alterações cervicais pré-cancerígenas previne muitas vezes o desenvolvimento de cancro (Cérvas, 2007);

- Sistema Imunitário Enfraquecido:

As mulheres infectadas com VIH, ou sob medicação inibidora do sistema imunitário apresentam, risco maior de desenvolver cancro do colo do útero. Nestas mulheres o rastreio deve ser mais rigoroso;

- Idade: O cancro do colo do útero ocorre mais frequentemente a partir dos 40 anos de idade;

- História sexual:

As mulheres que tenham tido muitos parceiros sexuais apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de cancro do útero. As mulheres que tenham tido relações sexuais com homens que, por sua vez, tenham tido muitas parceiras sexuais, apresentam maior risco para desenvolver cancro do colo do útero (Trottier, 2006);

- Tabagismo:

As mulheres fumadoras com infecção do HPV apresentam um risco acrescido de desenvolver cancro do colo do útero;

- Toma da pílula durante um longo período de tempo:

Tomar a pílula durante longos períodos de tempo, 5 anos ou mais, pode aumentar o risco de desenvolvimento do cancro do colo do útero, em mulheres infectadas com HPV;

- Ter muitos filhos:

Estudos sugerem que as mulheres infectadas com HPV que tenham muitos filhos podem, ter risco acrescido para o desenvolvimento do cancro do colo do útero;

- Dietilestilbestial (DES):

Pode aumentar o risco de desenvolver uma forma rara de cancro do útero e outros tipos de cancro do aparelho reprodutor feminino.

1.3 Sintomas do Cancro do Colo do Útero

As alterações pré-cancerígenas e os cancros precoces do colo do útero, não tendem a provocar dor ou outros sintomas. Quando a doença se agrava, as mulheres podem apresentar um ou mais dos seguintes sintomas:

- Hemorragia vaginal anormal:

- Hemorragia entre períodos menstruais regulares;
- Hemorragia após relação sexual, irrigação vaginal ou exame pélvico;
- Períodos menstruais mais prolongados e mais intensos do que no passado;
- Hemorragias após a menopausa.

(Monk, 2007)

- Aumento do corrimento vaginal

- Dor pélvica

- Dor durante as relações sexuais

2. História natural da infecção por HPV

HPV e Infecção

O HPV é um vírus cujo genoma é constituído por DNA circular de cadeia dupla contendo cerca de 8000 pares de bases e com uma capsíde composta por duas moléculas proteicas, L1 e L2. (Moniz et al 2002).

Foram identificadas até à data mais de 200 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 infectam, preferencialmente a vulva, vagina, colo do útero, pénis e áreas perianais.

De acordo com o seu potencial oncogénico, os HPV podem ser classificados como vírus de “baixo risco” ou de “alto risco”. Dos cerca de 15 HPV de alto risco, os genotipos 16 e 18 são responsáveis por 70% a 75% dos casos de cancro do útero (Monk, 2007, European Centre of Disease Prevention and Control, ECDC 2008).

Os HPV de baixo risco estão associados ao desenvolvimento de verrugas genitais. Em 90% destas situações são identificados os HPV 6 e 11.

Transmissão da Infecção

O HPV é responsável por uma das infecções de transmissão sexual mais comum a nível mundial.

As infecções genitais por HPV são geralmente transmitidas por via sexual, através do contacto epitelial (pele ou mucosa) directo e, mais raramente, por via vertical, durante o parto. Estão descritas alguns casos de transmissão por contacto orogenital.

A exposição nos primeiros anos após o início da vida sexual é frequente. Estudos realizados nos Estados Unidos da América revelam que 54% das mulheres estão infectadas por HPV aos 48 meses, após o início da vida sexual (Winer et al, 2003).

O risco estimado de infecção por HPV ao longo da vida é da ordem dos 50 % a 80%, em ambos os sexos.

Desenvolvimento do Cancro do Colo do Útero

O Cancro do Colo do Útero (CCU) tem uma etiologia bem conhecida, relacionada com a infecção por HPV em quase 100% dos casos. Na generalidade dos casos os genótipos de HPV de alto risco são determinantes mas não suficientes para o seu desenvolvimento. Sendo o cancro do colo do útero tipicamente monoclonial, isto é, em cada caso apenas está envolvido um tipo de HPV na sua evolução para cancro, no entanto a infecção por um tipo não diminui a probabilidade de infecção concomitante por outros genótipos.

Das mulheres infectadas, 20% a 30% apresentaram mais do que um tipo de HPV (Trottier, 2006).

A persistência da infecção por genótipos oncogénicos de HPV, associado a factores de risco pode, em algumas mulheres, levar ao desenvolvimento de cancro do colo do útero. Os factores de risco conhecidos, de progressão da infecção para HPV ao cancro do colo do útero, centram-se na susceptibilidade individual, na robustez da resposta imunológica e em outros factores que modelam a resposta do hospedeiro.

Situações que reduzem essa imunidade como por exemplo a desnutrição, tabagismo, múltiplas infecções sexuais (infecção concomitante por Vírus Herpes Simplex, Chamydia trachomatis) qualquer situação associada à imunodeficiência, infecção por VIH/ SIDA, uso prolongado de corticosteroídes ou imunossupressores, e outros factores associados ao hospedeiro como o sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) ou polimorfismo do gene supressor de tumores, podem favorecer a persistência da infecção e contribuir para a progressão para lesão epitelial.

As mulheres com início precoce das relações sexuais e com múltiplos parceiros nos primeiros anos de vida sexual, ou com um parceiro que tenha múltiplas parceiras, apresentam um maior risco para esta infecção (Winer et al, 2003).

Na maioria dos casos, a infecção por HPV é transitória e auto-limitada devido à resposta imunológica. No entanto, se a resposta imunológica local e sistémica não for suficiente para erradicar a infecção, as partículas virais propagam-se por contiguidade, infectando outras células da mucosa. Estima-se que só 10% a 20% das infecções podem tornar-se persistentes.

A progressão das lesões microinvasivas e invasivas não tratadas está associada com a integração do genoma de HPV no DNA da célula hospedeira, que promove a instabilidade genética, originando a replicação anárquica das células com acumulação de mutações genéticas e o aparecimento de displasia de grau variável que podem, se não detectadas e tratadas, evoluir para carcinoma invasivo.

A infecção persistente por HPV tem um período de latência prolongada, de cerca de 20 anos ou mais, entre o início da infecção e o desenvolvimento de lesões de alto grau e de cancro invasivo.

O cancro do colo do útero desenvolve-se lenta e progressivamente, e a idade de maior incidência de doença é entre os 45 anos e os 55 anos.

3. Rastreio do Cancro do Colo do Útero

As alterações citológicas no colo do útero são habitualmente assintomáticas, bem como as lesões pré-cancerosas nas fases iniciais do cancro.

Estes factos, mais o longo período de progressão das lesões, levam a que se desenvolvam um programa de rastreio do cancro do colo do útero.

O rastreio citológico por Papanicolau contribuiu para a detecção de muitas lesões pré-cancerosas, cujo tratamento, quando efectuado precocemente, reduziu progressivamente a incidência de cancro do colo do útero.

Em Portugal, o rastreio é recomendado com o objectivo de identificar e tratar precocemente lesões precursoras de cancro do colo do útero, reduzindo assim a mortalidade atribuída a este cancro.

Apesar das recomendações, em Portugal o rastreio do cancro do colo do útero é essencialmente oportunístico, o que poderá ter contribuído para que, no ano de 2005 fossem registados 1090 novos casos de cancro do colo do útero (GDH, 2005).

A Região Centro constitui, uma excepção uma vez que tem um rastreio de base populacional a funcionar nos Centros de Saúde desde há mais de 15 anos, inicialmente coordenado pelo Instituto Português de Oncologia (IPO) do centro e desde há três anos pela Administração Regional do Centro (ARS).

De acordo com o Registo Oncológico Nacional (ROR), a Região Centro apresenta valores de incidência de cancro do colo do útero mais baixos, relativamente à média nacional e igualmente mais baixos comparativamente com a União Europeia.

Os dados relativos à realidade nacional além de insuficientes não são consistentes. Um estudo efectuado na União Europeia em 2002 referia que, em Portugal apenas 19,2% das mulheres tinham feito uma citologia nos últimos três anos, enquanto um outro estudo da responsabilidade do Observatório Nacional de Saúde (ONSA, 2005) refere que esse valor era de 57,8%.

Um grupo de peritos considerou que a população feminina abrangida pelo rastreio em Portugal seria a seguinte: 40% das mulheres teriam efectuado o rastreio de forma oportunística; 8% de forma sistemática e 52% não teriam sido abrangidas pelo rastreio (Winer, 2007).

No entanto, o rastreio tem limitações, pois depende do método utilizado, da qualidade da amostra, da técnica de colheita e da capacidade de interpretação dos técnicos responsáveis pela observação das amostras.

As condicionantes do rastreio citológico são menos relevantes na técnica de citologia em meio líquido, tendo as células centrifugadas melhor distribuição em lâmina, o que facilita e melhora a qualidade da leitura pelo técnico, conferindo assim uma maior sensibilidade e especificidade ao teste. Com a citologia de meio líquido é ainda possível utilizar a amostra residual para fazer testes de tipificação do HPV, sem que seja necessário realizar novas colheitas.

Fluxograma do Programa de Rastreio do Cancro do Colo do Útero

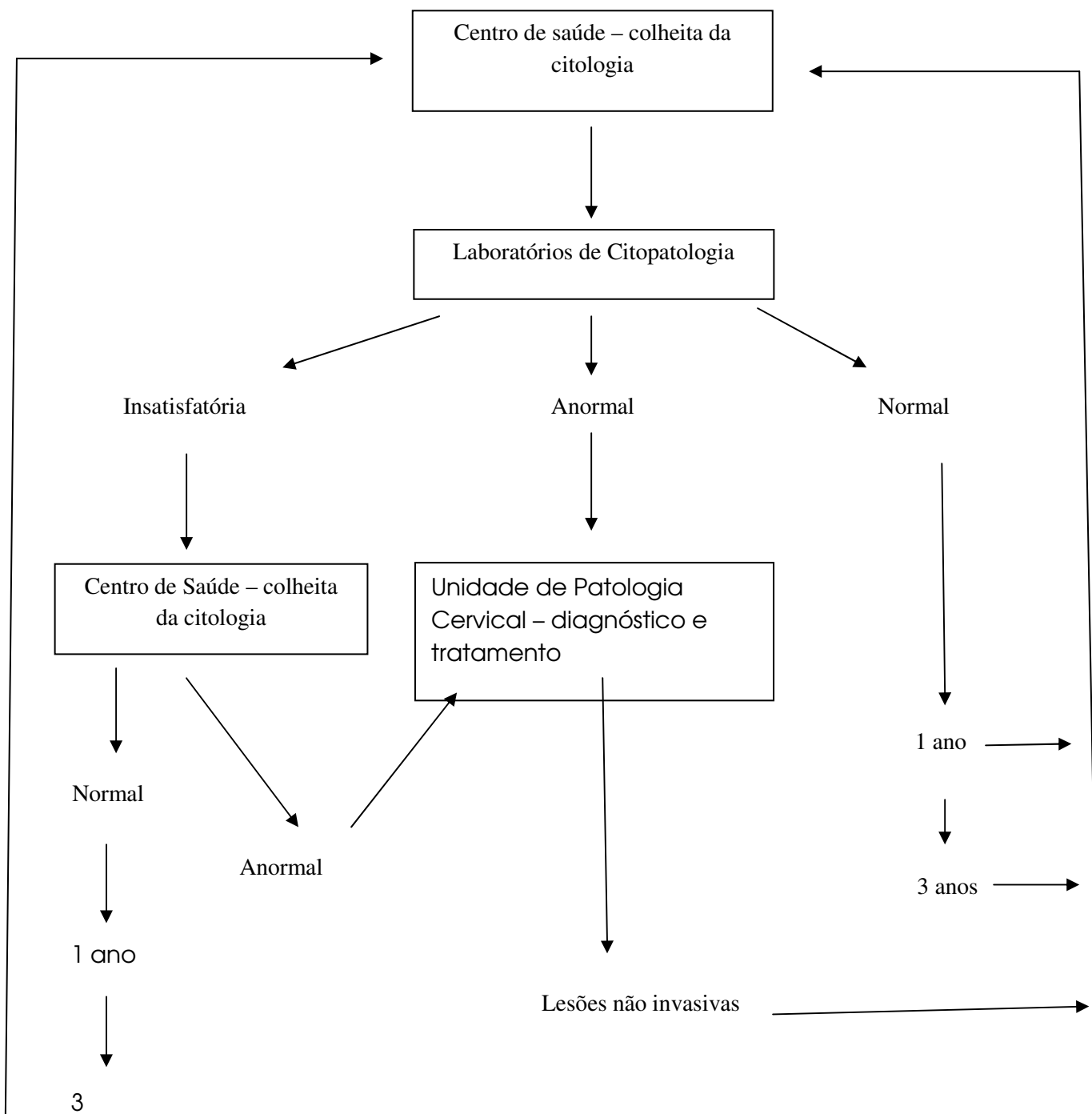


Figura 1: Fluxograma do Programa de Rastreio do Cancro do Colo do Útero

4. A Citologia – exame de Papanicolau

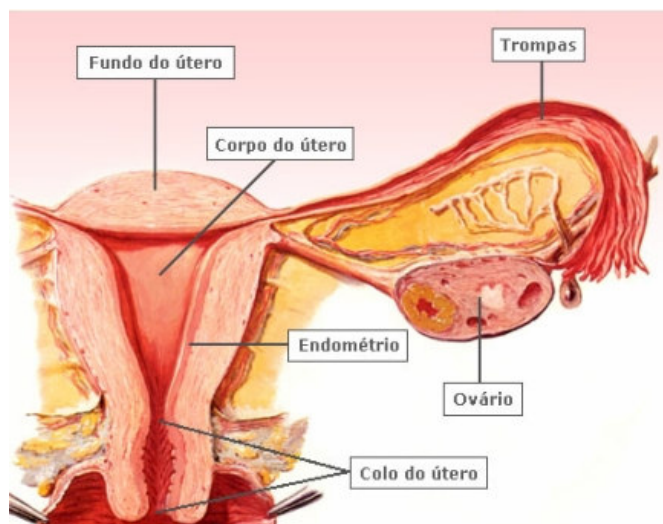


Figura 2: imagem do aparelho reprodutor feminino

A citologia é realizada por esfregaço, observando os seguintes passos:

1. Visualização do Colo:

Não utilizar espéculos lubrificados ou luvas com talco. Se a mulher apresentar um quadro infeccioso intenso é recomendável tratamento antes de efectuar a colheita. A mulher não deve usar cremes, óvulos ou efectuar irrigações vaginais nas 72 horas antes da citologia;

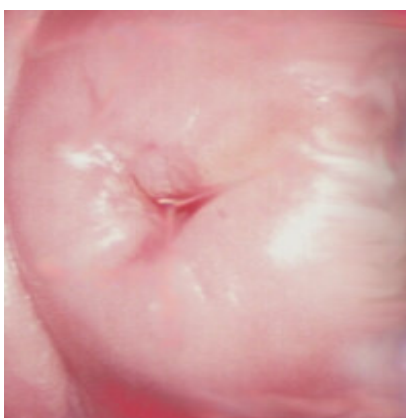


Figura 3: Visualização do Colo Normal

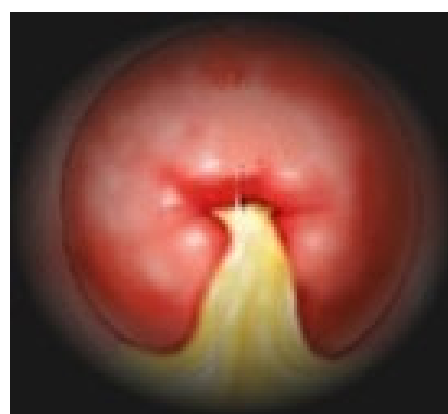


Figura 4: Colo do Útero com Cervicite

2. Técnica de colheita:

A colheita deve ser efectuada com Cervex Brush, de modo a abranger o exocolo, zona de transição e endocolo, de acordo com as seguintes instruções:

- Inserir os filamentos centrais do Cervex Brush, no canal endocervical e exercer pressão sobre os filamentos laterais promovendo o seu contacto com o exocolo;
- Exercendo pressão suficiente para manter os filamentos laterais sobre tensão, segure no cabo entre o polegar e o indicador e rode a escova cinco vezes na direcção dos ponteiros dos relógios.

3. Execução do esfregação:

Estender o material na lâmina de modo uniforme e numa só direcção, efectuando um esfregação nem seja demasiadamente fino ou espesso, para evitar provocar artefactos.

Executar o esfregação num só lado da lâmina, usando ambos os lados da escova e passando-a várias vezes sobre a lâmina, num movimento uniforme, iniciado numa das extremidades e terminando na outra;

4. Técnica de fixação:

Fixar de imediato, sem nunca deixar que o esfregação seque, utilizando laca de fixação forte para cabelos.

(ARS Centro, Manual)

Após a realização do esfregaço, deve-se realizar os seguintes procedimentos:

1. Identificação da lâmina:

Identificar correctamente a lâmina com marcador de acetato ou lápis de carvão, com o primeiro e último nome a mulher ou com o número nacional de utente;

2. Envio da lâmina:

Enviar uma lâmina por mulher em carteira adequada. A carteira deve estar devidamente identificada com o carimbo do Centro de Saúde. A periodicidade do envio das lâminas deve ser semanal.

As carteiras com as lâminas devem ser acompanhadas das respectivas Fichas de Rastreio.

3. Preenchimento das Fichas de Rastreio

É obrigatório o preenchimento de todos os campos da Ficha de Rastreio, com letra bem legível, utilizando letras maiúsculas.

A ficha será validada pelo Centro de Saúde, de acordo com as normas em vigor para Exames Complementares de Diagnóstico.

4. Laboratórios de Referência

Os laboratórios de referência e a sua zona de influência são divulgados nas Sub-regiões de Saúde.

5. Resultados

As citologias são classificadas de acordo com a terminologia de Bethesda (ARS Centro, Manual).Verificar o esquema apresentado acerca dos resultados possíveis das citologias.

Resultado de Citologia	Procedimento
<ul style="list-style-type: none"> • Não satisfatória para avaliação 	Repetir 3 a 6 meses depois
<ul style="list-style-type: none"> • Negativa para lesão intraepitelial ou neoplasia maligna 	Seguir as recomendações enviadas no
<ul style="list-style-type: none"> • Atipia de significado indeterminado do epitélio escamoso “Asc-US” 	resultado citológico
<ul style="list-style-type: none"> • Atipia de significado indeterminado do epitélio escamoso, não exclui lesão de alto grau “Asc-H” 	
<ul style="list-style-type: none"> • Atipia do epitélio glandular “AGC” 	
<p>Lesão de baixo grau “LSIL”</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Lesão intraepitelial de alto grau “HSIL” 	Enviar à Unidade de Patologia Cervical
<ul style="list-style-type: none"> • HSIL não pode excluir invasão 	
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma espinho celular 	
<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma in situ “AIS” 	
<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma ou outra neoplasia maligna 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sem evidência de lesão intraepitelial mas com presença de células endometriais 	

Quadro 8: Resultados de citologias e procedimentos

6. Envio de relatórios citológicos

O tempo de resposta do relatório citológico deve ser no máximo de 15 dias úteis, após a recepção da lâmina no laboratório de referência.

Os resultados são depois enviados ao Coordenador do Concelho do Programa de Rastreio sob a forma de:

- Listagens ordenadas por Unidade de Saúde e por Médico, podendo ser utilizados suportes informáticos;
- Relatório individual destinado ao Médico de Família acompanhados de carta a entregar às utentes.

Cronologia das Citologias	Fase de Rastreio correspondente	Momento
1ª Citologia	1ª fase do rastreio	Em qualquer altura da vida da mulher, na faixa etária do rastreio
2ª Citologia	2ª fase do rastreio	12 meses após a 1ª citologia, se tiver resultado negativo
3ª Citologia	3ª fase do rastreio	Executado 3 anos após a 2ª citologia, se esta tiver resultado negativo
4ª Citologia	4ª fase do rastreio	Executadas de 3 em 3 anos se o resultado da última for negativo

Quadro 9: Cronologias das citologias

5. Vacinação no Cancro do Colo do Útero

A existência de um tumor maligno com uma história natural complexa, mas bem conhecida e associada ao vírus HPV, em quase 100% dos casos, levou ao desenvolvimento de duas vacinas.

Desde Dezembro de 2006, encontra-se comercializada em Portugal a vacina tetravalente - Gardasil^R desenvolvida contra os HPV 16 e 18 e contra os HPV 6 e 11.

Desde Outubro de 2007 está também comercializada em Portugal, a vacina bivalente - Cervarix^R desenvolvida contra os HPV 16 e 18.

Ambas as vacinas são constituídas por partículas semelhantes aos vírus (vírus like particles – VLP), não infecciosas, produzidas por tecnologia de DNA recombinante e destinam-se à prevenção de infecções por HPV, incluindo infecções persistentes, lesões intraepiteliais de baixo grau LSIL, lesões precursoras do cancro HSIL e finalmente cancro do colo do útero (NACL, 2007).

Adicionalmente, a vacina tetravalente previne também a incidência de condilomas e lesões intraepiteliais vulvares e vaginais de alto grau.

Não são conhecidos os valores mínimos de anticorpos necessários para conferir protecção contra o HPV. No entanto sabe-se que os vírus like particles são altamente imunogénicos, pela sua formulação e via de administração, e que a resposta imunitária registada até ao momento é muito superior à induzida pela infecção natural (Cérvas, 2007).

Não é igualmente conhecida a duração da protecção induzida pelas vacinas para além do período abrangido pelos estudos clínicos realizados pelos fabricantes, que é cerca de seis anos.

Ambas as vacinas estão recomendadas a raparigas e mulheres jovens num esquema vacinal de 3 doses por via intramuscular e para nenhuma delas está estabelecido a necessidade de reforços (Rambout, 2007).

A vacinação deve ser efectuada preferencialmente a jovens adolescentes, antes do início da sua vida sexual. Em Portugal foi decidido administrar a vacina contra o HPV, por rotina no Programa Nacional de Vacinação (PNV) a jovens com 13 anos de idade.

Nenhuma das vacinas existentes confere protecção contra todos os HPV oncogénicos e o seu efeito só se verifica a médio / longo prazo.

A continuidade e desenvolvimento do Rastreio do Cancro do Colo do Útero é assim fundamental.

Justificação da Vacina contra o HPV no Programa Nacional de Vacinação

A vacinação, bem como a vacina contra o HPV, de jovens no início da adolescência, tem como objectivo diminuir a incidência das doenças possíveis pelas vacinas, com destaque para o cancro do colo do útero.

Esta decisão baseia-se na informação epidemiológica sobre as infecções e doenças causadas pelo HPV, em Portugal, sua incidência, letalidade e mortalidade e nas limitações e dificuldades verificadas com o rastreio do cancro do colo do útero a nível nacional.

Para além de não conferir protecção contra todos os genótipos com potencial encogénico, o impacto da vacinação na incidência do cancro do colo do útero, só se

verificará a médio e longo prazo, pelo que é necessário incentivar um programa e rastreio organizado, cujos resultados na redução da doença se verificam a curto prazo.

6. Estadiamento do Cancro do Colo do Útero

Categorias	Estádio da FIGO	
TNM		
TX		Tumor impossível de avaliar
T0		Não há evidência de tumor
TIS	0	Carcinoma in situ
T1	I	Carcinoma do cervix confinado ao útero
T1 a	IA	Carcinoma invasivo, diagnosticado somente pela microscopia. Todas as lesões visíveis macroscopicamente mesmo com invasão superficial são – T1b / Estádio IB
T1 a 1	IA 1	Invasão do estroma até 3mm e com 7mm ou menos de extensão horizontal

T1 a 2	IA 2	Invasão do estroma com mais de 3mm até 5mm em profundidade com uma extensão horizontal de 7mm ou menos
---------------	-------------	--

Quadro 10:Estadiamentos do Cancro do Colo do Útero

Fonte: FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia)

Nota: A profundidade da invasão não deve ser maior do que 5mm, medida a partir da base do epitélio, superficial ou glandular, do qual se origina.

A profundidade da invasão é definida como a medida do tumor, desde a junção epitelial-estromal da papila dérmica adjacente mais superficial até ao ponto mais profundo da invasão. O envolvimento de espaço vascular, venoso ou linfático não alterará a classificação:

T1 b	IB	Lesão clinicamente visível, limitada ao colo, ou lesão microscópica maior que T1 a 2 / I A 2
T1 b1	IB1	Lesão clinicamente visível com 4cm ou menos em sua maior dimensão
T1 b2	IB2	Lesão clinicamente visível com 4cm em sua maior dimensão
T2	II	Tumor que invade além do útero, mas não atinge a parede pélvica ou o terço inferior da vagina
T2 a	IIA	Sem invasão do paramétrio
T2 b	IIB	Com invasão do paramétrio
T3	III	Tumor que se entende à parede pélvica, compromete o terço inferior da vagina, ou todos os casos com hidronefrose são incluídas excepto quando existem outras causas
T3 a	III A	Tumor que compromete o

		terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
T3 b	III B	Tumor que se estende à parede pélvica ou causa hidronefrose ou rim não funcionante
T4	IV A	Tumor que invade a mucosa vesical ou rectal ou que se estende além da pélvis verdadeira
M1	IV B	Metástases à distância

Quadro 11: Classificação das lesões

Fonte: UICC e FIGO

Gânglios Linfáticos Regionais (N):

NX – Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados

N0 – Ausência de metástases em gânglios regionais

N1 – Metástases em gânglios regionais

Metástases à Distância (M):

MX – Não podem ser avaliadas

M0 – Sem metástases à distância

M1 – Metástases à distância

7. Tratamento do Cancro do Colo do Útero por estágio

Estádio 1 - Tumor limitado ao útero

1. *Estádio Ia1 – profundidade da invasão $\leq 3\text{mm}$*

- Sem invasão e / ou linfática – Conização ou Histerectomia total
- Com invasão e / ou linfática extensa – Histerectomia radical modificada

2. *Estádio Ia2 – profundidade de invasão $> 3\text{mm}$ e $\leq 5\text{mm}$*

- Histerectomia radical modificada e linfadectomia

3. *Estádio Ib1 – profundidade de invasão $> 5\text{mm}$*

- Extensão $> 7\text{mm}$
- Tumor $< 4\text{cm}$
- Histerectomia radical modificada e linfadectomia
- N⁺ e / ou invasão dos paramétrios, e / ou invasão das margens
- Radioterapia e quimioterapia
- N⁻, sem invasão dos paramétrios e sem invasão das margens
- Controlo

4. *Estádio Ib2 - Tumor $> 4\text{cm}$*

- Radioterapia - Laparotomia exploradora
- N⁺ e / ou da invasão dos paramétrios e / ou invasão das margens
- Braquiterapia e quimioterapia

- N⁻, sem invasão dos paramétrios e sem invasão das margens

- Braquiterapia

Estádio II – Extensão tumoral para além do útero sem atingir um 1/3 inferior da vagina nem a parede pélvica

1. Estádio II a – invasão da vagina sem invasão dos paramétrios

a. Tumor < 4cm

- Histerectomia radical modificada e linfadectomia

- N⁺, e/ ou invasão dos paramétrios e/ou invasão das margens

- Radioterapia e quimioterapia

N⁻, sem invasão dos paramétrios e sem invasão das margens

- Controlo

b. Tumor >= 4cm

- Radioterapia - laparotomia exploradora

- N⁺ e / ou invasão dos paramétrios e/ou invasão das margens

- Braquiterapia e quimioterapia

- N⁻, sem invasão dos paramétrios e sem invasão das margens

- Braquiterapia

2. Estádio II b – invasão proximal dos paramétrios

- Quimioterapia e radioterapia

3. Estádio III - Extensão tumoral para além do útero, atingindo 1/3 inferior da vagina ou a parede pélvica

a. Estádio III a –invasão d 1/3 inferior da vagina sem invasão dos paramétrios

b. Estádio III b – invasão completa dos paramétrios

- Quimioterapia e radioterapia

4. Estádio IV – Invasão de órgãos extragenitais

- Tratamento individualizado

(Ginecologia – HUC)

Assim, em função do estadiamento do cancro do colo do útero, os tratamentos podem variar, indo desde a conização do colo uterino, passando pela histerectomia total, histerectomia radical modificada, linfadenectomia, laparotomia exploratória, radioterapia e finalmente a quimioterapia.

Deste modo, passamos a explicar cada um destes procedimentos de forma sucinta:

Conização do colo uterino – (biopsia em cone) – extrai-se do colo uterino uma porção de tecido em forma de cone, com entre 1,25 cm e 2,5 cm de comprimento para 2cm de largura. O corte faz-se com laser, electrocauterizado (calor) ou com um bisturi. É necessário anestesiar. Por vezes a conização faz-se depois de se terem obtido resultados anormais no Papanicolau para facilitar o diagnóstico ou extirpar a zoa anormal.

Histerectomia total – a histerectomia “tradicional” inclui a remoção do útero e do colo uterino com ou sem remoção dos ovários ou as trompas de Falópio, através de uma grande incisão abdominal. É o tipo de histerectomia mais invasivo e também o mais vulgar.

Histerectomia radical modificada – é um procedimento no qual o útero e o colo do útero são removidos, juntamente com os ovários e as trompas de Falópio

Linfadectomia – Remoção dos gânglios linfáticos

Laparotomia exploratória – é uma cirurgia que consiste na abertura do abdómen, tendo como finalidade a sua exploração, exame e tratamento.

Radioterapia – é uma especialidade médica focada no tratamento oncológico, utilizando radiações ionizantes. Há duas maneiras de utilizar a radiação contra o cancro:

- Teleterapia – utiliza uma fonte externa de radiação com isótopos radioactivos ou aceleradores lineares

- Braquiterapia - é uma forma de radioterapia na qual a fonte de radiação é colocada no interior ou próximo ao corpo do doente; materiais radioactivos, geralmente pequenas cápsulas são colocados junto do tumor e vão libertando doses de radiação directamente sobre ele, afectando ao mínimo os órgãos mais próximos

Quimioterapia – utiliza fármacos anti-neoplásicos para matar as células cancerígenas. É considerado um tratamento sistémico, uma vez que os fármacos entram na corrente sanguínea e afectam as células de todo o corpo. No tratamento do cancro do colo do útero, é usual combinar a quimioterapia com a radioterapia. Os fármacos anti-neoplásicos usados no tratamento do cancro do colo do útero são geralmente administrados por via intravenosa

Capítulo III - Cancro do Cólon e do Recto

1. Epidemiologia do Cancro do Cólon e do Recto

1.1 Incidência e Mortalidade

As doenças neoplásicas têm vindo a contribuir para uma percentagem progressivamente mais levada da mortalidade em geral.

Actualmente são a segunda causa de morte em Portugal, já muito próximas das doenças cerebrovasculares.

De acordo com os dados mais recentes fornecidos pelo International Agency for Research on Cancer, em 2002 ocorreram em todo o mundo, cerca de um milhão de novos casos de cancro de cólon e do recto (CCR). No mesmo ano a Organização Mundial de Saúde (OMS) previa que 8,7% do total de óbitos por neoplasia maligna, num total de 622,000 mortes fossem atribuídos ao CCR, sendo esta cifra apenas excedida pelos tumores da pulmão e do estômago (Melo, 2003).

No entanto convirá realçar que a incidência do CCR não é uniforme ao longo do globo, havendo uma grande discrepância entre as taxas verificadas nas regiões mais desenvolvidas, da ordem dos 60/100,000 habitantes, comparativamente às observadas nas regiões menos desenvolvidas, as quais habitualmente não ultrapassam 8/100,000 habitantes (Pignone, 2002).

Em Portugal, e de acordo com as estatísticas mais recentes, o CCR representa a primeira causa de morte por cancro, com 3319 mortes em 2005, superior à mortalidade por tumores da traqueia, brônquios e pulmão com 3213 óbitos, que corresponde a uma taxa bruta de mortalidade de 31,5/100,000 (21,7/100,000 após a padronização para a idade pela população europeia (DGS, 2005).

Tendo em consideração os valores absolutos da mortalidade devido ao CCR, por sexo no nosso País, verifica-se que esta é nas mulheres, pela primeira vez em 2005, superior à do cancro da mama (1407 vs 1399 óbitos), enquanto nos homens se revelam já superiores aos do cancro da próstata (1797 vs 1636 óbitos) (DGS, 2005).

Perante o atrás descrito, não restam dúvidas que o CCR constitui em Portugal um grave problema de Saúde Pública.

1.2 Factores de risco

- Idade \geq a 50 anos;
- Dieta rica em gorduras e pobre em fibras;
- Ingestão calórica excessiva;
- História de cancro cólon-rectal ou pólipos adenomatosos;
- Doença intestinal inflamatória crónica (colite ulcerosa, colite de Crohn);
- Síndromes hereditários com ou sem Polipose (Lynch, Polipose adenomatosa familiar), Síndrome de Gardner, Síndrome de Turcot, Síndrome de Peutz Jeghers, Síndrome Juvenil Familiar)

Idade: a idade é um factor de risco para o adenocarcinoma colon-rectal. A idade média dos doentes de cancro do cólon e recto é de 67 anos de idade. A sua taxa de incidência aumenta de 1,59 por 1,000 aos 65-69 anos de idade para 3,87 por 1,000 em pessoas com mais de 84 anos de idade (ARS Centro, Programa).

Alimentação: a ingestão calórica aumentada, com alto consumo de gorduras e carne, está associada ao aumento do risco do cancro do colon-rectal, enquanto a ingestão de frutas e verduras, legumes e fibras pode ser protectora. Outros factores, como a suplementação de cálcio estão associados a uma modesta redução do risco de cancro do cólon e recto.

Mais de 60% dos cancros do cólon e recto ocorrem em doentes com lesões preexistentes, como adenomas benignos. Doenças intestinais inflamatórias crónicas também predispõem o doente ao cancro do cólon e recto.

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma condição autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento precoce de múltiplos adenomas, representando cerca de 1% de todas as causas de cancro (Pinto, 2006).

Os doentes com PAF que não forem tratadas, desenvolverão cancro do cólon e recto e morrerão na quarta década de vida.

O cancro do cólon e recto hereditário sem polipose (síndrome de Lynch) é uma doença de carácter autossômico dominante que predispõe ao cancro. O risco aumenta aos 20 anos e é muito alto depois dos 45 anos de idade. Aos 60 anos, o risco é entre os 57% e os 80% (Pignone, 2002).

O síndrome de Gardner é uma variante da PAF, caracterizada por adenomas colo-rectais e manifestações extra-intestinais como osteomas, lipomas, fibromas, tumores dismoides e fibromatose mesentérica.

O síndrome de Turcot é outra variante da PAF, caracterizado por adenomas cólo-rectais e tumores do cérebro (Pignone, 2002).

O síndrome Pentz Jeghers é uma rara condição autosômica dominante caracterizada pela associação de polipose gastrointestinal (hamartomas), pigmentação mucocutanêa e risco acrescido de neoplasia em múltiplos órgãos.

ESQUEMA

2. Objectivos do rastreio do Cancro do Cólon e do Recto

Objectivo Geral

- Diminuir a mortalidade por cancro do cólon e recto;
- Diminuir a incidência de cancro invasivo do cólon e recto;
- Garantir o diagnóstico e tratamento atempado das situações detectadas.

Estratégias

- Implementação do rastreio do cancro do cólon e recto na região Centro;
- Execução de rastreio de base populacional, centrando nos médicos de família /equipas de saúde, de acordo com os procedimentos metodológicos técnica e cientificamente aceites, possuindo uma relação custo-efectividade comportável, com um sistema de informação dedicado, universal, facilitador do desempenho dos intervenientes e que permita a monitorização do processo de avaliação de resultados.

Objectivos Específicos

- Implementar o programa de rastreio nos Centros de Saúde da Administração Regional de Saúde do Centro (ARS Centro), durante os anos de 2008/9 e 2010 (alargamento);
- Informatizar o programa de rastreio;
- Atingir por fases a população dos grupos etários de 55 a 70 anos até 2011;
- Incluir no programa a população dos 50 aos 54 anos em 2012;
- Aumentar significativamente a taxa de diagnóstico precoce (estádio Dukes A) do cancro do cólon e recto na Região Centro);

- Atingir uma taxa de participação igual ou superior a 50% no 6º ano do programa (2013);

- Proceder a controlo de qualidade e à divulgação bienal dos resultados.

(ARS Centro, Programa)

3. Testes de rastreio do Cancro do Cólon e do Recto

A Pesquisa de Sangue Oculto nas Fezes (PSOF) Haemoccult[®] II, é um método qualitativo, rápido e simples, para a identificação de sangue oculto nas fezes, que pode ser um sinal de doenças do aparelho digestivo, inclusive de cancro do cólon e recto.

O Haemoccult[®] é usado internacionalmente em larga escala. É recomendado aos médicos para detecção precoce de cancro do cólon e recto, em pessoas assintomáticas, sujeitas a um risco médio na população. A evidência de sangue oculto nas fezes é um método comprovado de detecção precoce de cancro intestinal, num estado ainda curável. Pode inclusivamente impedir o seu desenvolvimento, mediante a descoberta e a excisão de lesões em fase preliminares benignas. A sequência Adenoma-carcinoma é mundialmente reconhecida, sendo que cerca de 90% de todos os carcinomas colorectais são precedidos de adenomas ou displasia.

Estudos clínicos significativos, evidenciaram que o uso do Haemoccult[®] em programas de rastreio de base populacional promove a redução significativa de mortalidade da população por cancro do cólon e do recto. Todavia, o Haemoccult[®] não constitui um teste específico para o cancro do cólon e do recto, ou para outras doenças específicas do aparelho digestivo.

Devido ao carácter intermitente das micro hemorragias, a PSOF, deverá ser efectuada num total de seis. Duas amostras efectuadas em cada uma das três dejectões consecutivas, ou de três dias seguidos.

O teste é positivo desde que pelo menos uma das amostras seja positiva.

O surgimento de um teste positivo implica a realização de uma colonoscopia total.

O PSOF deve ser efectuado anualmente, ou pelo menos de dois em dois anos.

Convém esclarecer que nem todos os tumores e adenomas de grandes dimensões sangram, nem quando tal ocorre, o fazem de forma contínua (falsos negativos), e que por outro lado, um teste positivo não é exclusivo do cancro do cólon e do recto (falso positivo).

Para aumentar a especificidade do teste e reduzir os falsos positivos, o doente deverá evitar carnes vermelhas e alimentos com elevada peroxidase como alguns vegetais e frutas.

Cerca de três dias antes do exame, o doente deve evitar a ingestão de vitamina c, aspirina e anti-inflamórios não esteroides.

A sensibilidade do PSOF varia entre os 30% e os 80% para CCR e os 0% e os 40% para adenomas, podendo falhar a detecção de adenomas de risco e mesmo de CCR numa percentagem que pode ir até aos 70% (Soares, 1998).

A especificidade para pólipos e CCR varia entre os 95% e os 98% (Soares, 1998).

Em Portugal usa-se o Haemoccult[®] ou similar, não re-hidratado por haver maior experiência internacional em rastreios de base populacional. Os testes mais recentes da

PSOF são específicos para a Hemoglobina Humana, e têm sido disponibilizados por alguns laboratórios (Ransohoff, 1992).

Estudos preliminares mostram uma melhor sensibilidade e especificidade na detecção de lesões do cólon. Este exame também dispensa dieta, o que aumenta a sua adesão. No entanto este exame é mais caro. Também não existem estudos de rastreio com este novo método.

No rastreio do CCR, cerca de 2% dos testes são positivos. O valor preditivo positivo (VPP), ou seja, a probabilidade de existir doença numa pessoa cujo teste foi positivo é de 10% para CCR e de 40% para o adenoma e CCR.

A adesão –r *compliance* ao rastreio por PSOF é relativamente baixa, variando entre 40% e 50%.

A PSOF realizada periodicamente de dois em dois anos reduz a incidência de CCR e diminui a mortalidade por CCR. Os estudos mostram que a PSOF seguida de colonosopia total, nos testes positivos, reduziu entre 15% e 33% a mortalidade por CCR (Mandel, 1999).

Se oferecermos uma PSOF bienal a 10,000 pessoas durante 10 anos e se dois terços das pessoas efectuarem pelo menos um teste, iremos prevenir 8,5 mortes por CCR. Isto significa que o Número Necessário de Pessoas a Rastrear (NNPR), durante 10 anos para evitar uma morte é de 1,176. Este benefício é superior ao do Programa de Rastreio do Cancro da Mama por mamografia (Mandel, 1999).

3.1 Diferentes alternativas ao Programa de Rastreio – com base em Programas Europeus e Americanos

Sigmoidoscopia Flexível (SF)

A sigmoidoscopia flexível (SF) de 60 cm é para algumas organizações uma opção alternativa ou complementar da PSOF no rastreio do CCR. A rectosigmoidoscopia rígida não é um método aceitável de rastreio, por ser mais desconfortável e com menos alcance do que a SF (Selbey, 1992).

A SF deve ser realizada com uma periodicidade de 5 a 10 anos.

Argumentos positivos à SF no rastreio:

- A maior parte das lesões ocorrem no cólon distal (ascendente) e recto;
- Estudos sugerem elevada sensibilidade na detecção das lesões;
- Estudos revelam que esta abordagem reduz a mortalidade por CCR entre 60% a 80% (Selby et al, 1992);
- Relativa segurança e facilidade de execução;
- A longa duração do efeito protector, pode apresenta custos globais menores que a PSOF.

Argumentos negativos à SF no rastreio:

- Não existem estudos randomizados que avaliem a eficácia e a eficiência do rastreio;
- A periodicidade da realização do exame não está bem definida (5 a 10 anos).

PSOF combinada com a SF

Algumas organizações usam a associação dos dois testes nos seus programas de rastreio, que permite teoricamente ultrapassar as principais limitações dos dois métodos.

Colonoscopia

Este é o teste mais eficaz para detectar pólipos e CCR quando comparado com a PSOF ou a SF. No entanto, o seu custo, os seus riscos, a baixa adesão da população, a destreza técnica, a sua acessibilidade e a falta de recursos tornam a colonoscopia impraticável como método de rastreio inicial (Pignone, 2002).

O papel da colonoscopia, em programas de rastreio está reservado como método como método de diagnóstico em indivíduos com PSOF positivo, ou como método de diagnóstico de algumas lesões previamente diagnosticadas pela SF.

Clíster Opaco com Duplo Contraste (CODC)

Não há estudos que evidenciem uma redução da mortalidade por CODC. A sua sensibilidade é inferior à da colonoscopia, especialmente por lesões inferiores de 1 cm (Pignone, 2002).

3.2 Novos testes de rastreio

- O estudo do ADN nas fezes e a pesquisa do ADN associado a neoplasia colonrectal mostra resultados promissores (sensibilidade de 85% a 90% e especificidade de 93%);
- A colonoscopia virtual é uma tecnologia a emergir com alguns resultados em estudo e diagnóstico precoce preliminar

Estes novos métodos estão ainda em investigação (Melo, 2003).

Relativamente ao toque rectal e ao doseamento de marcadores oncológicos, como por exemplo o CEA, estes não estão recomendados em indivíduos assintomáticos (Soares, 1998).

4. Recomendações nos diferentes grupos de risco

Grupos de baixo risco: não se recomenda o rastreio do CCR em indivíduos assintomáticos, com idade inferior a 50 anos de idade, com factores de risco pessoal ou familiar (Soares,1998);

Grupos de risco intermédio: Existe evidência de benefícios na aplicação de programas baseados na realização periódica de PSOF ou de SF. Para a maioria das organizações o rastreio do CCR no grupo etário acima dos 50 anos deverá ser recomendado com PSOF com periodicidade anual ou bienal (Pignone, 2002);

Grupos de alto risco: Aos indivíduos com um parente de primeiro grau com CCR ou adenoma, recomenda-se a realização de PSOF a partir dos 40 anos, com uma periodicidade anual (Pignone, 2002).

5. Descrição do Programa de Rastreio do CCR na Região Centro

A prevenção primária do CCR não pode deixar de ser tida em conta, através do combate contra os principais factores de risco: dietas hipercalóricas e o sedentarismo.

Os antecedentes familiares de cancro e pólipos intestinais e as doenças inflamatórias crónicas do cólon são por si importantes factores de risco do CCR.

Cabe aos médicos de família avaliar este tipo de situações e encaminha-las para a consulta de especialidade.

Em 2008, a Administração Regional de Saúde do Centro (ARS Centro) implantou nos Centros de Saúde da região, um programa de rastreio do CCR baseado no teste PSOF bienal, seguido de uma colonoscopia total, nos casos positivos.

A organização do rastreio será controlada nos serviços de saúde da ARS Centro – Centros de Saúde, através de um seguimento continuado pelo médico de família com convocatória / reconvocatória dos seus utentes com base nos registos Sinus.

Será garantida a acessibilidade diagnóstica e terapêutica, uma catamnese atempada e completa e a monitorização da qualidade do programa com base num sistema de informação dedicado e recorrendo a auditorias periódicas.

Das diversas modalidades de rastreio possíveis, a PSOF, seguido de uma colonoscopia total (CT), nos casos positivos demonstrou a sua eficácia em estudos controlados aleatórios, sendo o modelo de rastreio populacional com maior experiência a nível mundial.

(ARS Centro, 2008)

População Alvo

A população feminina e masculina assintomática, com idade igual ou superior a 50 anos e igual ou inferior a 70 anos, inscritas nos centros de saúde da área da ARS Centro, depois de ponderados os critérios de exclusão.

Critérios de Inclusão:

- 1) Ambos os sexos;
- 2) Idade ≥ 50 anos e ≤ 70 anos;
- 3) Inscrição no centro de saúde, com atribuição do número nacional de utente.

Critérios de Exclusão Temporários:

- 1) Utente com alterações significativas do trânsito intestinal nos últimos 4 meses;
- 2) Utentes com rectorragias nos últimos 6 meses;
- 3) Realização nos últimos 2 anos de colonoscopia total ou colonografia por TAC.

Critérios de Exclusão Definitiva:

- 1) Indivíduos com antecedentes pessoais de cancro do cólon e recto;
- 2) Indivíduos com antecedentes pessoais de pólipos do cólon e recto;
- 3) Indivíduos com antecedentes pessoais de doença inflamatória do intestino (colite ulcerosa e doença de Crohn);
- 4) Familiares de doentes com polipose adenomatosa familiar ou síndrome de Lynch.

População elegível: os utentes de ambos os sexos, incluídos no intervalo etário considerado, que cumram os critérios acima referidos e aceitem participar no programa de rastreio.

Os critérios de exclusão definitiva implicam o acesso a um programa de controlo e vigilância clínica específico

Distribuição por Fases

Ano de início do rastreio	Data de Nascimento
2008/09	1939 a 1944
2010	1945 a 1950
2011	1951 a 1956
2012	1957 a 1962
2013	1963
2014	1964

Quadro 12: Distribuição por fases do rastreio do cancro do Cólon e do Recto

Fonte: ARS Centro, 2008

6. Estadiamento dos tumores cólon-rectais

O estadiamento dos tumores colon-rectais consiste na caracterização histológica e na definição da correspondente extensão local, regional e à distância. Os objectivos do estadiamento do cancro do cólon – rectal são os seguintes:

- 1) Selecção do tratamento;
- 2) Selecção dos doentes para a terapêutica adjuvante, pós operatória;
- 3) Prognóstico da expectativa de vida.

Classificação TNM 2002 do cancro do cólon e do recto :

T – Tumor Primitivo

TX – O tumor primário não pode ser avaliado

TO – Sem evidência de tumor

TIS – Carcinoma in situ; intraepitelial ou invasão da lâmina própria

T1 – O tumor invade a submucosa

T2 – O tumor invade a muscularis própria

T3 – O tumor invade além da muscularis própria e chega à subserosa ou a tecidos pericólicos ou perirectais não peritonizados

T4 – O tumor invade directamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritoneu visceral

(UICC)

Gânglios Linfáticos Regionais (N):

NX – Os gânglios linfáticos não podem ser avaliados

NO – Sem metástases ganglionares regionais

N1 – Metástases em um a três gânglios pericólicos ou perirectais

N2 – Metástases em quatro ou mais gânglios pericólicos ou perirectais

Metástases à distância:

MX – Metástases distantes não podem ser avaliadas

M0 – Sem metástases à distância

M1 – Metástases à distância

7. Factores de prognóstico no Cancro do Cólon e do Recto

Estádio	TNM	Sobrevivido após 5 anos
Estádio 0	TIS, T1, N0, M0	>90%
Estádio I	T2, N0, M0	80-85%
Estádio II	T3, T4, N0, M0	70-75%
Estádio III	T2, N1 – 3, M0	70-75%
Estádio III	T3, N1 – 3, M0	50-65%
Estádio III	T4, N1 – 3, M0	25-45%
Estádio IV	M1	<3%

Quadro13: Factores prognósticos no Cancro do Cólon e do Recto

	Total	Homens	Mulheres
Total Geral	5,2	6,5	4,1
Continente	5,2	6,6	3,9
Aveiro	2,5	3,6	1,5
Beja	7,9	10,5	5,5
Braga	5,3	6,2	4,5
Bragança	2,4	4,9	0,0

Castelo Branco	6,6	6,9	6,4
Coimbra	5,4	7,3	5,0
Évora	6,1	7,2	5,0
Faro	9,7	12,0	7,5
Guarda	3,9	4,1	3,7
Leiria	3,3	3,4	3,2
Lisboa	6,4	7,9	5,0
Portalegre	2,9	6,0	0,0
Porto	4,7	5,7	3,9
Santarém	4,1	6,2	2,4
Setúbal	6,1	8,7	3,6
V. do Castelo	2,8	5,0	0,9
Vila Real	2,1	3,3	1,1
Viseu	4,2	4,4	4,1
R. Aut. Açores	6,7	2,5	10,7
R. Aut. Madeira	4,3	3,8	4,8
R. Norte	4,4	5,5	3,4
R. Centro	3,9	4,7	3,2
R. Lisb. e Vale do Tejo	6,0	7,9	4,4

R. Alentejo	5,9	8,1	3,8
R. Algarve	9,7	12,0	7,5

Quadro 14: Tumor maligno do cólon e recto (CID 10: C18). Taxas de mortalidade padronizadas (11000,000 hab) na população com idade inferior a 65 anos, segundo a residência e o sexo, os distritos do Continente, Regiões Autónomas e Regiões de Saúde – 2005

(método directo da população – padrão europeu)

	Total	Homens	Mulheres
Total Geral	15,7	20,4	12,1
Continente	15,7	20,5	12,0
Aveiro	12,3	15,0	10,1
Beja	19,4	25,7	14,5
Bragança	13,6	18,3	9,6
Castelo Branco	14,4	16,9	12,7
Coimbra	15,4	21,7	10,5
Évora	15,4	20,3	11,5
Faro	20,2	25,0	16,1
Guarda	13,9	16,0	12,1
Leiria	13,9	17,0	11,5

Lisboa	17,9	24,3	12,9
Portalegre	12,6	17,9	8,2
Porto	14,6	17,9	12,3
Santarém	16,1	23,3	10,7
Setúbal	21,2	29,2	14,5
V. do Castelo	12,9	15,8	10,5
Vila Real	10,4	12,8	8,5
Viseu	11,7	14,5	9,5
R. Aut. Açores	17,2	17,4	18,2
R. Aut. Madeira	11,7	14,6	10,4
R. Norte	14,0	17,1	11,7
R. Centro	13,4	16,8	10,7
R. Lisboa e Vale do Tejo	18,2	25,3	12,9
R. Alentejo	16,1	21,4	11,7
R. Algarve	20,2	25,0	16,1

Quadro 15: Tumor maligno do cólon e recto. Taxas de mortalidade padronizada (1100,000 hab) segundo a residência e o sexo, nos distritos do Continente, Regiões Autónomas e Regiões de Saúde - 2005

8. Tratamento do Cancro do Cólon e do recto

Cerca de 90% dos doentes com cancro do cólon e 84% dos doentes com cancro do recto são tratados cirurgicamente, com fim curativo (Pinto, 2006).

Os objectivos cirúrgicos da ressecção de um cancro colorrectal primário são obter uma remoção en bloc que inclua segmento adequado de cólon normal proximal e distal ao tumor. Margens laterais adequadas são necessárias. Os gânglios linfáticos regionais tem de ser retirados. A ressecção e o exame de pelo menos 12 gânglios linfáticos é necessário para permitir o estadiamento correcto do cancro colon-rectal e para decidir a quimioterapia subsequente (Gil, 2006).

A ressecção associada a anastomose primária e o procedimento cirúrgico de escolha para cancros colorectais intraperitoneais. A ressecção radical deve ser realizada na forma de hemicolectomia direita ou esquerda, com remoção extensiva dos gânglios linfáticos correspondentes.

Para os carcinomas do recto médios e baixos são propostos, dois procedimentos padrão: ressecção anterior ou ressecao abdominoperineal. As recessões que preservam o esfíncter anal são cada vez mais utilizadas. O estoma temporário e usado com frequência no tratamento electivo do cancro colon-rectal no caso de anastomose colon-rectal muito baixa ou colon-anal (Gil, 2006).

Quimioterapia - após a cirurgia curativa as taxas de sobrevida global aos 5 anos variam entre 75% e 80% para o cancro do cólon em estágio II e 60% no estágio III. O benefício da quimioterapia adjuvante é bem estabelecido no cancro do cólon, no estágio III, pois reduz o risco de recorrência em 19-40%, e de morte em 16-33%. O benefício esta menos esclarecido nos cancros de estágio II (Gil, 2006).

Fluorouracil e Levamis - a combinação tornou-se padrão para a terapia adjuvante nos doentes com cancro do cólon em estágio III ressecado.

Fluorouracil e Leucovorina - esta combinação durante um tratamento de 6 meses parece ser a associação mais eficaz para o cancro do cólon no estágio IIIB.

Radioterapia - a radioterapia pode ser Neoadjuvante ou Adjuvante.

A radioterapia neoadjuvante parece ser a menos tóxica relativamente à radioterapia adjuvante.

A radioterapia neoadjuvante deve ser recomendada aos doentes com cancro rectal no estágio II A, II B, III B (Gil, 2006).

Nos estados Unidos, a conferência de consenso dos Institutos Nacionais de Saúde, determinou que a radioterapia adjuvante e a quimioterapia devem ser um padrão para doentes com cancro do cólon e do recto em estágio II e III (Gil, 2006).

Conclusão

Os Médico de Família têm um papel importante na promoção da saúde e na prevenção da doença. A prática de Medicina Familiar procura a redução da morbi-mortalidade com base na evidência de que uma intervenção precoce melhora os resultados da saúde dos doentes.

Neste sentido, as estratégias de rastreio podem ser úteis, desde que bem desenhadas e cientificamente aceitáveis, quer se baseiem na população quer em intervenções oportunistas na consulta. Estas estratégias podem identificar a existência de marcadores que indiquem a possibilidade de um indivíduo vir a contrair determinada doença no futuro.

Tais estratégias de rastreio diferem do diagnóstico precoce ou imediato, no qual perante a apresentação de sinais e sintomas, o médico efectua um raciocínio diagnóstico por vezes confirmado pelos resultados de exames auxiliares.

O rastreio populacional define-se como a aplicação de um ou mais testes associados a indivíduos assintomáticos, com o objectivo de detectar um marcador oculto da doença, assim identificando aqueles que podem vir a desenvolver uma determinada doença.

Os custos da realização de um rastreio devem ser analisados em função do número de casos que são descobertos.

Para justificar a realização de rastreios devem estar reunidas várias condições, relacionadas com a doença. A doença também deve ter um período de evolução pré-clínica e ser reconhecida como importante, tanto por médicos como pelos doentes, quer pela morbidade que desencadeia quer pela mortalidade que está associada. Deve ser conhecida a altura da vida que é mais importante para realizar o rastreio, sendo exemplo

disso o rastreio do cancro da mama, rastreio do cancro do colo do útero e mais recentemente o rastreio do cancro do cólon e do recto.

O rastreio à população deve ser de fácil realização, barato para o Serviço Nacional de Saúde (SNS), e de confiança. Também será importante que se assegure a existência de resposta aos casos encontrados, na forma de tratamento.

Também será sempre importante nunca esquecer que o papel do Médico de Família, para o sucesso de um programa de rastreio, é fundamental.

Assim, os Médicos de Família devem adquirir conhecimentos básicos acerca dos aspectos epidemiológicos dos programas de rastreio, bem como fazer uma actualização constante dos conhecimentos em diversas áreas, para assim melhor servir o seu doente e se conseguirem melhores ganhos em saúde.

Bibliografia

Administração Regional de Saúde do Centro (2002). Programa de Rastreio do cancro do colo do útero.

Administração Regional de Saúde do Centro (2008). Programa Regional de Rastreio do cancro do cólon e do recto. Comissão Oncológica Regional. pp: 3-45.

Alves, Teresa (2003). Prevenção do cancro do colo do útero. Revista Portuguesa de Clínica Geral.Nº9: 455-60.

Anderson et al. (2006). The carcinogenic role of oncogénico HPV and p53 gene mutation in cervical adenocarcinoma. Med. Onc. Nº23. 113-119.

Austoker J. (2003). Breast Self examination. BMJ.326. 1-2.

Boyle, P, Ferlay. (2005). Cancer incidence and mortality in Europe in 2004. 16, Nº3. 481-488.

Cérvas, Juan (2007). La incierta prevención del câncer de cuello de útero com la vacina contra el vírus del papiloma humano. Revista Portuguesa de Clínica Geral. Nº23: 547-555.

Direcção Geral de Saúde: Direcção dos Serviços de Epidemiologia e Estatística de Saúde (2005). Risco de morrer em Portugal. Volume II.

Ferlay J. Bray, F. Pisani, P. Parkin (2004). Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence world wide. Lyon: IARC press.

Gil Delgado, M.A. (2006). Cancer do cólon e do Recto. Manual de Oncologia Clínica da UICC. Wiley ed. pp:487-502. São Paulo.

Mandel, Js. Church, Tr, Ederer, F, Bond, Jh. (1999).Colorectal cancer mortality: effectiveness ob biennial screening for fecal occult blood. J. Nate Cancer Inst. N° 91:434-37.

Marques, Laura (2003). Cancro da mama. Revista Portuguesa de Clínica Geral. 19, N°5 463-467.

Mark, BJ, Tewari, Ks. (2007). The spectrum and clinical sequelae of human papiloma virus infection. Gynec. Oncl. N°107: 56- S13.

Melo, Miguel, Broja, Raquel. (2003). Rastreio do Cancro do Cólon e do Recto. Revista Portuguesa de Clinica Geral. N°19: 471-82.

Mendes, Venâncio (2008). Programa piloto do Cancro do Colo-rectal: resultados da primeira auditoria científica. Endonews, N°22, Abril/Junho.26-27.

Mirshahidi, Hamid, Abraham James (2005). Tratamento do cancro da mama em fase inicial. Post Graduate Medicine. 24, N°1, Julho, 29-39.

National Advisory Committee on Immunization (NACL) (2007). Statement on human papilomavirus vaccine. Canadian Communicable Disease Report. Feb; N°33 (ACS -2) 1-31.

Pignone, M, Rick, M. Teutsoh. (2002). Screening for colorectal cancer in adults at avarege risk: summary of the evidence for US. Preventive Service Task Force. Ann Inter Med. N°137: 132-41

Pinto, Anabela (2006). Rastreio do Carcinoma do Cólon e do Recto no mundo e em Portugal. Endonews, N°13. Janeiro/Março. 8-12.

Tsangaris, Theodore et al (2000). Atualização sobre o tratamento do cancro da mama em fase inicial. Post Graduate Medicine. Nº13. 34-47

Pinto, Anabela, Romãozinho, José Manuel (2006). Programa piloto de rastreio do Cancro do Cólon e do Recto. Endonews, Nº16. Outubro/ Dezembro.

Rambout, L. Hopkins, L. Horton, B. Fergusson (2007). Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in woman: a systematic review of randomized controlled trials. CMAJ. Aug,28: 177. 469-479.

Ransohoff, Df. (1997). Screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. American College of Physicians. Ann Inter Med. 126: 811-22.

Selbey, J. Friedman. Quesenberry, C. (1992). A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N. England J.Med. 326: 653-657.

Smith, Robert, et al (2004) .Screening a early detection in Singletery. Advanced therapy of Breast Disease. 2^{ed} London. pp: 202-212.

Soares, J. Poças, C. Lago (1998). Condições de Lesões Pré-malignas do tubo digestivo: Lisboa: Permanyer Portugal. pp: 119-134.

Sousa, Jv, Oliveira (1993). Auto-exame da mama. Revista Portuguesa de Clínica Geral. 10: 89-95.

Trottier, H. Franco El. (2006). The epidemiology of genital human papillomavirus infection vaccine. 24: 1-15.

Winer RL et al. (2003) Genital Human Papilomavirus infection: Incidence and risk factors. A.M. Journal Epidemial. 157. 218-226.