
PRINCÍPIOS DE PREVENÇÃO DO CÂNCER PARA O CLÍNICO

RAFAEL A. KALIKS¹, BERTHA FURLAN POLEGATO², BEATRIZ BOJIKIAN MATSUBARA², AURO DEL GIGLIO^{1,3,4}

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(4):535-43
RSCESP (72594)-1818

A incidência de neoplasias malignas vem aumentando em todo o mundo em decorrência do envelhecimento da população, o que torna cada vez mais importante a prevenção em seus diversos níveis. O presente artigo tem por objetivo descrever algumas estratégias com esse fim. A prevenção primária, que deve ser orientada por todos os médicos quando avaliam um paciente, compreende as medidas instituídas para diminuir o risco de surgimento dos cânceres pela menor exposição aos fatores de risco, como cessação do tabagismo, dieta adequada e atividade física regular. A prevenção secundária, que também pode ser orientada por diversos profissionais, implica o diagnóstico precoce do câncer. Alguns exames são bem estabelecidos para esse fim, como a mamografia, no caso de câncer de mama, e o teste de Papanicolaou, no caso de câncer de colo de útero. Há controvérsias sobre a utilidade de alguns testes para triagem populacional, como é o caso do antígeno prostático específico para o câncer de próstata. A prática bastante disseminada de solicitar marcadores tumorais como meio de rastreamento não encontra embasamento na literatura e deve ser desestimulada. A prevenção terciária consiste na realização de testes que ajudem a evitar a deterioração clínica do paciente já com diagnóstico de câncer, e geralmente fica a cargo do especialista no tratamento do câncer. Cabe reforçar que vários tipos de câncer são passíveis de prevenção ou curáveis e é papel do clínico intervir no processo de instalação e progressão da doença neoplásica, realizando de modo adequado a prevenção primária e a secundária, quando não há a disponibilidade do especialista.

Descritores: Neoplasia. Prevenção primária. Prevenção secundária. Prevenção terciária. Doenças cardiovasculares.

CANCER PREVENTION FOR THE PHYSICIAN

The incidence of malignant neoplasias has increased throughout the globe due to the aging of the population, which makes prevention even more important. This short review is aimed at discussing prevention strategies. Primary prevention includes informing patients about measures to reduce the risk of developing cancers by decreasing exposure to risk factors, such as quitting smoking, adequate diet and regular physical activity during medical visits. Secondary prevention, which may also be given by different professionals, includes the early diagnosis of cancer. Some diagnostic tests are well established, such as mammography in the case of breast cancer and Pap Smear in cervical cancer. Controversy remains over the utility of some tests for population screening, such as the prostate antigen for prostate cancer. A broadly used practice of using tumor tracers is not supported by literature data and must not be encouraged. Tertiary prevention consists in the use of tests to avoid clinical deterioration of the patient with cancer and is usually a decision of the oncologist. It should be emphasized that several types of cancer are potentially avoidable or curable and it is the role of the physician to interfere in the process of development and progression of neoplastic diseases, by adequately performing primary and secondary prevention, when specialists are not available.

Key words: Neoplasia. Primary prevention. Secondary prevention. Tertiary prevention. Cardiovascular diseases.

¹ Programa Integrado de Oncologia – Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP.

² Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP – Botucatu, SP.

³ Faculdade de Medicina do ABC – Santo André, SP.

⁴ Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Bertha Furlan Polegato – Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu – Rubião Junior s/n – Botucatu, SP – CEP 18618-000

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas têm grande papel na morbidade e mortalidade da população. Foram responsáveis por 7,6 milhões de mortes no mundo em 2005, o que representa 13% de todas as mortes. Os tumores relacionados a maior letalidade são: pulmão, estômago, fígado, cólon e mama, segundo dados de 2006 da Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, no período de 1991 a 2001, os sítios de neoplasias mais frequentes foram próstata, pulmão, cólon/reto e esôfago, na população masculina, e mama, colo uterino, cólon/reto, pulmão e estômago, na população feminina. Foram excluídas as neoplasias de pele não-melanoma, que são responsáveis pela maioria dos casos de neoplasias para ambos os sexos. Estimativas para 2008 e 2009 apontam para o mesmo resultado, segundo o Instituto Nacional do Câncer¹.

Alguns estudos evidenciam queda da incidência de neoplasias malignas somente a partir da décima década de vida, ao contrário do que ocorre com as doenças cardiovasculares. No entanto, não se sabe ao certo se essa queda é real ou decorrente do baixo rastreamento na população mais idosa (Figura 1)².

Entre os idosos, a presença de comorbidades é frequente. Esse aspecto tem impacto na prevenção e no rastreamento de neoplasias malignas. Por exemplo, sabe-se que pacientes diabéticos, com fratura de quadril, com doenças psiquiátricas ou com distúrbios cognitivos são menos submetidos a testes para rastreamento que pacientes sem essas doenças

associadas. Em contrapartida, pacientes com maior número de comorbidades, que não as anteriormente citadas, são mais submetidos ao rastreamento e têm maior chance de serem detectados com neoplasias em estágio inicial. Isso se deve, provavelmente, ao maior contato com profissionais de saúde³. Outro exemplo relevante é o que acontece com pacientes com insuficiência renal terminal, em tratamento dialítico. Esses indivíduos são submetidos mais frequentemente ao rastreamento de neoplasias, exceto para o caso de tumor de próstata, provavelmente pela ausência de queixas urinárias, tendo em vista o fato de serem anúricos³.

Diante do exposto, a presente revisão tem por objetivo destacar alguns conceitos relativos às medidas de prevenção de câncer, em seus diferentes níveis, além de citar as recomendações específicas, adotadas internacionalmente e no Brasil.

De modo geral, pode-se subdividir os fatores predisponentes ao câncer em fatores extrínsecos (tais como dieta, poluentes, hábitos sociais como fumo e álcool, infecções virais) e intrínsecos (fatores genéticos).

A prevenção do câncer pode ser classificada como primária, secundária e terciária. A prevenção primária tem por objetivo interferir nos fatores predisponentes; a prevenção secundária deve detectar precocemente o câncer em estágios clínicos muito precoces e corresponde ao que se conhece como rastreamento; e a prevenção terciária tem o papel de evitar a repercussão clínica da doença em pacientes sobreviventes ao câncer.

Nesta revisão, os três níveis de prevenção serão abordados de forma genérica e em situações clínicas específicas. Além disso, a questão do aconselhamento genético de pacientes sob alto risco de desenvolver tumores por herança de alterações genômicas será tratada brevemente.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

A prevenção primária se concentra no aconselhamento de membros da população geral acerca de práticas e/ou mudanças de comportamento para prevenir a exposição a fatores que sabidamente estão associados a risco aumentado de desenvolvimento de câncer em algum momento da vida do indivíduo, ainda que na ausência de diagnóstico oncológico.

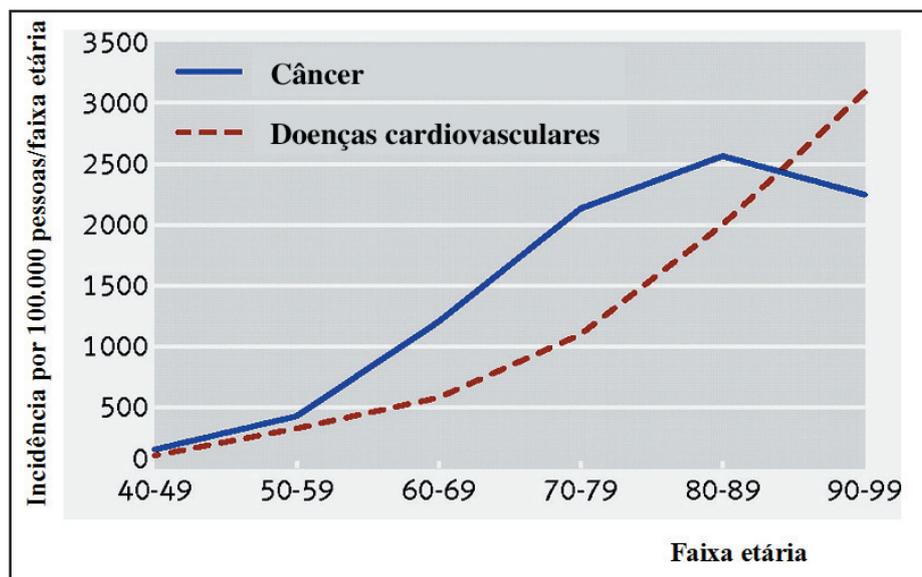


Figura 1. Incidência de câncer e doenças cardiovasculares nas diferentes faixas etárias. (Adaptado de Driver et al.²)

Tabagismo

O tabagismo é causador direto de doença coronária, de doença pulmonar e de diversas neoplasias, entre as quais câncer de pulmão (pequenas e não-pequenas células), bexiga, cabeça e pescoço, mama, esôfago, rim e pâncreas⁴. A cessação do tabagismo é a medida de maior impacto na prevenção de morte, seja de origem cardiovascular ou neoplásica⁵. Assim como existe correlação direta entre número de cigarros e tempo de tabagismo com câncer, existe relação inversa entre a doença e tempo de abstinência do fumo. Vale ressaltar que o risco de câncer não está limitado ao fumante, mas também a quem é exposto à fumaça, numa relação direta quantitativa. Por último, informação extremamente importante é que todas as modalidades de tabaco (com ou sem filtro, tabaco para mascar ou charutos) estão associadas com aumento do risco de câncer, variando apenas o sítio preponderante dessa neoplasia.

Atualmente, as medicações disponíveis no mercado podem auxiliar no processo de cessação do tabagismo, como é o caso de selos de nicotina de liberação transdérmica ou de antidepressivos como a bupropiona.

Etilismo

O etilismo está diretamente relacionado com câncer de esôfago, cabeça e pescoço, carcinoma hepatocelular (consequente a cirrose), e outros em menor grau. A associação com o tabaco potencializa o efeito carcinogênico de ambos, estando frequentemente presentes em casos de câncer de cabeça e pescoço. A dose máxima aceitável de ingestão diária é de uma dose por dia para mulheres e de duas doses por dia para homens.

Obesidade

Embora a influência da obesidade no advento de neoplasias ainda seja discutida, estudos demonstram que há relação intensa entre obesidade e risco aumentado de câncer de cólon, mama, endométrio e esôfago. É, também, fator de risco para outras neoplasias. Além disso, esses pacientes apresentam maior mortalidade por câncer que a população com peso corporal normal⁶. Não se sabe qual é o mecanismo exato responsável pelo maior risco nos pacientes obesos, mas acredita-se que tenha relação com o aumento dos hormônios endógenos, como insulina e fator de crescimento I.

Exposição ao sol

Câncer de pele não-melanoma (carcinomas espinocelular e basocelular) está diretamente relacionado à exposição a raios ultravioleta, seja do sol ou de máquinas de bronzeamento. Já o melanoma não só está relacionado à exposição solar, mas principalmente a fatores genéticos ainda não com-

pletamente elucidados. Assim, história familiar, presença de nevos displásicos e história de melanoma prévio são os maiores fatores de risco⁷. Ainda é controverso o grau de proteção contra melanoma proporcionado por protetores solares comuns, enquanto a proteção por barreira como roupas parece ser mais aceita.

Reposição hormonal

A reposição de estrogênio associado à progesterona em mulheres na menopausa está claramente associada a aumento da incidência de câncer de mama⁸. Essa abordagem, portanto, está contraindicada em mulheres que já tiveram câncer de mama. Os dados sobre a associação entre reposição de estrogênio isoladamente e câncer de mama são menos contundentes. Estrogênios, usados isoladamente, também podem aumentar o risco de câncer de endométrio. Não há evidências científicas que suportem a contraindicação do uso de anticoncepcional oral em mulheres na pré-menopausa, na ausência de história prévia de câncer de mama ou predisposição genética conhecida.

Dieta

Diets ricas em gorduras estão associadas a câncer de cólon e de mama. Excesso de proteínas, álcool e calorias também está associado a aumento do risco de câncer de cólon. Sabe-se que dieta rica em fibras exerce papel de fator protetor para câncer de cólon e, possivelmente, também com diminuição do risco de câncer de mama e próstata.

Infecções

Está amplamente documentada na literatura a associação entre *Helicobacter pylori* e câncer gástrico, e entre o papilomavírus humano e câncer de colo de útero. Outros exemplos são infecção por Epstein Barr e desenvolvimento de doença de Hodgkin e carcinoma de nasofaringe; hepatite B e C e hepatocarcinoma; herpes-vírus 8 e sarcoma de Kaposi. Ressalta-se também a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) como elemento predisponente a vários tipos de câncer, como linfomas e sarcoma de Kaposi, entre outros. Vacinas e outras estratégias podem ajudar a diminuir os riscos de exposição a esses agentes. Esse tópico será detalhado na discussão sobre prevenção do câncer de colo de útero, ânus, pênis e vulva, que poderá ser impactada de forma significativa pelo advento de vacinas contra o papilomavírus humano (HPV).

A Tabela 1 apresenta, de forma resumida, as recomendações da Sociedade Americana de Cancerologia e do Instituto Nacional de Câncer, ligado ao Ministério da Saúde, para prevenção primária.

Tabela 1 - Recomendações de prevenção primária

	Sociedade Americana de Cancerologia	INCA – Ministério da Saúde
Dieta	Manter peso adequado ao longo da vida. Cinco porções contendo frutas e vegetais variados por dia. Limitar a ingestão de carne vermelha.	Cinco porções contendo frutas e vegetais variados por dia. Limitar a ingestão de carne vermelha. Preferência às gorduras de origem vegetal.
Exercício	30 minutos de exercício vigoroso pelo menos cinco vezes por semana (crianças e adolescentes pelo menos 60 minutos por vez).	30 minutos de atividade física moderada, pelo menos cinco vezes por semana.
Reposição hormonal	Recomenda a discussão dos riscos antes de prescrever reposição hormonal: estrogênio isolado aumenta o risco de câncer de endométrio e de ovário; combinação de estrogênio e progesterona aumenta em 5% a 6% ao ano o risco de câncer de mama e diminui em 40% o risco de câncer de cólon.	Cita risco aumentado de câncer de endométrio e mama, sem recomendação formal.
Tabagismo	Recomenda abstenção completa de qualquer forma de tabagismo.	Recomenda abstenção completa de qualquer forma de tabagismo.
Etilismo	Máximo uma dose/dia para mulheres e duas doses/dia para homens.	Máximo uma dose/dia para mulheres e duas doses/dia para homens.
Exposição ao sol	Recomenda usar barreiras mecânicas (roupas, chapéu, óculos) e protetores solares SPF 15 ou maior.	Evitar exposição prolongada entre 10h00 e 16h00 e usar barreira mecânica (roupas, chapéu).

INCA = Instituto Nacional de Câncer, órgão do Ministério da Saúde do Brasil.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

A prevenção secundária consiste na tentativa de detecção precoce das neoplasias por meio de testes específicos de rastreamento, quando há tratamento eficaz curativo da condição pré-maligna ou da doença maligna incipiente. A importância desse tipo de abordagem reside no fato de que a detecção da doença em estágio precoce permite alta taxa de cura para a maioria das neoplasias.

Metodologicamente, para que seja largamente adotado, há necessidade de que o teste de rastreamento tenha efeito

benéfico comprovado, no sentido de permitir a redução da mortalidade específica para o tipo de câncer em questão, em decorrência do diagnóstico e do tratamento precoce entre aqueles que o utilizaram. Dessa forma, a mamografia está estabelecida como teste de rastreamento para câncer de mama em mulheres acima de 40 anos, porque sua utilização reduz a taxa de mortalidade específica por câncer de mama nesse grupo.

Além disso, para que um teste de rastreamento seja aceito para uso populacional, várias condições devem ser cumpridas, a saber: 1) deve ter acurácia elevada; 2) a doença

maligna a ser rastreada deve ter prevalência alta na população para tornar o teste custo-efetivo do ponto de vista de saúde pública, enquanto reduz o número de testes falsos positivos; 3) o teste deve ter receptividade na população, no sentido de simplicidade, baixo custo e com poucos efeitos

indesejáveis, como dor ou desconforto. Acrescente-se que a repercussão na sobrevida doença-específica depende da aplicação do teste em, pelo menos, 70% da população.

A Tabela 2 apresenta os testes de rastreamento preconizados a partir do preenchimento das condições citadas, na

Tabela 2 - Recomendações para testes de diagnóstico precoce

	Sociedade Americana de Cancerologia	INCA – Ministério da Saúde
Mamografia	Início aos 40 anos, continuar anualmente enquanto tiver boa saúde. História familiar de câncer precoce determina início mais precoce.	Início aos 50 anos, continuar a cada 2 anos até os 69 anos de idade. História familiar de câncer precoce determina início mais precoce.
Exame das mamas por profissional	A cada 3 anos até os 40 anos e anual após os 40 anos.	Anualmente a partir dos 40 anos de idade.
Autoexame das mamas	Não recomenda formalmente.	Não recomenda.
Ressonância magnética das mamas	Recomendado anualmente para mulheres de alto risco (> 20% ao longo da vida).	Não recomenda
Colonoscopia	Após os 50 anos, a cada 10 anos (ou sigmoidoscopia a cada 5 anos ou enema com duplo contraste a cada 5 anos)	Recomendado apenas para aqueles com sangue oculto nas fezes.
Sangue oculto nas fezes	Após os 50 anos, anualmente.	Após os 50 anos, anualmente.
Toque retal e dosagem de PSA	Recomenda discussão individual sobre benefícios e riscos (tratamento excessivo). Oferecer teste anual a partir dos 50 anos para interessados (a partir dos 40 se paciente de alto risco).	Não recomenda rastreamento populacional, mas sim informação a respeito para o paciente durante visita médica, a partir dos 50 anos de idade.
Prevenção de câncer de colo de útero (teste de Papanicolau)	Iniciar 3 anos após início da atividade sexual (ou no máximo aos 21 anos) e fazer anualmente até os 30 anos, depois a cada 2-3 anos até os 70 anos, desde que resultados normais.	Iniciar exame quando do início da atividade sexual, até os 59 anos de idade. Após dois exames de intervalo anual negativos, fazer exame a cada 3 anos.
Marcadores tumorais sanguíneos (CEA, CA19.9, CA15.3, CA125)	Exceto o antígeno prostático específico (PSA), não se recomenda a determinação desses marcadores para o fim de diagnóstico precoce de câncer – a indicação desses marcadores restringe-se ao acompanhamento de neoplasias em tratamento.	Exceto o antígeno prostático específico (PSA), não se recomenda a determinação desses marcadores para o fim de diagnóstico precoce de câncer – a indicação desses marcadores restringe-se ao acompanhamento de neoplasias em tratamento.

INCA = Instituto Nacional de Câncer, órgão do Ministério da Saúde do Brasil.

maior parte dos países desenvolvidos. Vale aqui mencionar que, lamentavelmente, ela não leva em consideração aspectos epidemiológicos locais de várias regiões menos desenvolvidas.

O rastreamento do câncer de próstata vem sendo amplamente discutido, em função dos resultados dos dois maiores estudos prospectivos já publicados até o momento^{9,10}. Enquanto o estudo europeu sugeriu redução da mortalidade por câncer de próstata graças ao rastreamento empregando apenas o antígeno prostático específico (PSA) a cada quatro anos, o estudo americano não evidenciou diminuição de mortalidade próstata-específica atribuível ao rastreamento anual com PSA e toque retal. Mesmo o estudo europeu, considerado um estudo positivo, sugere que seria necessário rastrear mais de 1.400 homens e tratar (prostatectomia ou radioterapia) 48 deles para evitar uma morte por câncer de próstata. No entanto, esses resultados atestam muito mais a dificuldade clínica em identificar, adequadamente, quais pacientes diagnosticados se beneficiariam do tratamento que a inutilidade do teste de rastreamento. Assim, após a divulgação desses resultados, a Sociedade Americana de Urologia recomendou que PSA e toque retal fossem oferecidos a todo homem aos 40 anos de idade. A partir dessa avaliação, a estratégia de rastreamento seria individualizada. Em relação à prática difundida de dosar diversos marcadores tumorais como CEA, CA19.9, CA125 e CA15.3, não há qualquer evidência de utilidade para nenhum deles no sentido de rastreamento de neoplasias em termos populacionais e, portanto, seu uso deve ser desestimulado.

Curiosamente, a recomendação atual do Ministério da Saúde inclui rastreamento com mamografia para mulheres somente até os 69 anos. No entanto, a incidência de algumas neoplasias, incluindo o câncer de mama, vem aumentando em todo o mundo, inclusive na população idosa. Assim, parece razoável sugerir que o determinante para a realização dos exames de rastreamento deva ser a expectativa de vida do indivíduo e sua capacidade funcional, e não apenas a idade cronológica. No momento, ainda faltam recomendações específicas para as faixas etárias mais avançadas e a população está envelhecendo.

No Brasil, infelizmente, ainda temos pouca aderência às recomendações de rastreamento do câncer. Em um estudo conduzido por nosso grupo, foram entregues questionários para 120 médicos não-oncologistas que assistiam pacientes adultos. As práticas preventivas para os cânceres mais comuns (mama, colo de útero, próstata, colorretal e pele não-melanoma) realizadas por eles foram analisadas e comparadas com aquelas recomendadas pelos consensos adotados (Instituto Nacional de Câncer, Sociedade Americana de Can-

cerologia e Força-Tarefa Canadense). Com taxa de resposta de 58%, observou-se que a maioria das práticas (45,72% a 100%) não se adequou a nenhum consenso. Sobre possíveis barreiras para o adequado exercício da prevenção do câncer: 82,86%, falta de agentes educadores em saúde para a população; 77,14%, pouco conhecimento ou treinamento; e 70,15%, falta de recurso financeiro para custear os exames. Conclui-se, portanto, que muito há ainda por fazer para se melhorar o rastreamento do câncer em nosso meio¹¹.

Quimioprevenção

Trata-se do uso de substância que possa interferir no processo de transformação de neoplasia *in situ* em doença invasiva ou que possa evitar a recidiva de neoplasia maligna. Os agentes usados atualmente em quimioprevenção são drogas antiinflamatórias (inibidores de ciclo-oxigenase-2), antioxidantes e antagonistas hormonais. Do ponto de vista da prevenção por interferência hormonal, pode-se também recorrer a cirurgias com efeito anti-hormonal ou mesmo à retirada cirúrgica do órgão sob risco de desenvolver câncer. Como exemplo contundente pode-se citar a mastectomia profilática, em mulheres com mutação de genes que têm altíssimo risco de desenvolver câncer de mama.

Apesar de inúmeras drogas e vitaminas testadas com o intuito de quimioprevenção em diversos tipos de tumores, os dados não são robustos o suficiente para que se possa fazer uma recomendação formal à população. Alguns dados relativos a intervenções medicamentosas ou terapêuticas descritas na literatura, com resultados variados, são listados a seguir:

- Não há quimioprevenção eficaz para câncer de pulmão.
- Ingestão de betacaroteno, selênio e vitamina E está associada a diminuição da incidência de câncer gástrico em populações orientais.
- Há dados convincentes para o uso de anti-inflamatórios não-hormonais, especialmente inibidores de ciclo-oxigenase-2, na prevenção do desenvolvimento de pólipos em pacientes com adenomatose polipoide familiar.
- Pacientes com adenomatose polipoide familiar podem ter a chance de desenvolver câncer colorretal reduzida após a colectomia profilática.
- Vacinação para hepatite B diminuiu a incidência de carcinoma hepatocelular em regiões de grande incidência.
- Mastectomia profilática em mulheres com mutação dos genes RCA 1 e BRCA 2 diminui em 90% o risco de desenvolver câncer de mama.
- Finasterida, inibidor da 5-alfa-redutase que converte testosterona em diidrotestosterona, mais potente, diminui em 25% o risco de desenvolvimento de câncer de próstata.

Apesar disso, em decorrência do alto custo e da baixa letalidade do câncer de próstata, sua indicação não é recomendada formalmente.

Novas vacinas com alta taxa de eficácia na prevenção de câncer de colo de útero, vulva, pênis e ânus vêm sendo utilizadas recentemente em diversos países. O Ministério da Saúde ainda não emitiu recomendação de sua utilização na população, no Sistema Único de Saúde. Sabemos de longa data que essas neoplasias são decorrentes da infecção pelo HPV. O carcinoma de colo de útero, extremamente prevalente em países pobres, poderá ser doença rara em algumas décadas, caso os resultados de estudos prospectivos se confirmem¹²⁻¹⁴. O desenvolvimento dessas neoplasias e de lesões verrucosas associadas ao HPV foi evitado em mais de 90% dos pacientes vacinados, o que poderá conferir a essas vacinas o status de maior descoberta na prevenção ao câncer das últimas décadas.

PREVENÇÃO TERCIÁRIA

A prevenção terciária consiste em medidas instituídas em pacientes que já apresentam uma neoplasia clinicamente manifesta e que visam a evitar a deterioração clínica ou complicações específicas do tratamento. Assim, as medidas de prevenção terciária, essencialmente, são adotadas em função de falha das medidas de prevenção primária e secundária. Como essas medidas são mais específicas e, normalmente, realizadas pelo especialista, não serão objeto desta revisão.

PACIENTES COM PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER

Finalmente, vale aqui uma curta discussão sobre a orientação aos pacientes com predisposição genética ao câncer, e que envolve aspectos psicossociais extremamente relevantes.

Embora a predisposição genética hereditária ao câncer esteja presente apenas numa minoria dos casos de câncer diagnosticados, a preocupação com a possibilidade de se tratar de um “câncer hereditário” afeta a maioria dos pacientes e seus familiares. Embora os pacientes e seus familiares, em sua maioria, possam ser tranquilizados a esse respeito, os casos com maior probabilidade de fator genético hereditário constituem um campo extremamente difícil na prática do oncologista.

O conhecimento sobre as mutações que mais frequentemente levam ao aparecimento de câncer de mama e de cólon possibilitou a elaboração de tabelas e métodos de estimativa do risco de mutação hereditária. Aproximadamente 5% dos

casos de câncer de mama estão relacionados à presença de mutação dos genes BRCA1 ou BRCA2, podendo a presença da mutação ser inferida com base em história familiar e idade ao diagnóstico¹⁵. Uma vez que esses modelos indiquem que a probabilidade de mutação é significativa, pode-se proceder à pesquisa da mutação propriamente dita. Cabe ressaltar que se elege sempre começar a pesquisa por algum membro da família que tenha tido câncer. Se for encontrada uma mutação nesse indivíduo, procede-se então ao estudo de outros membros da família. Filhos e irmãos de pacientes cujo câncer comprovadamente esteja relacionado à mutação de BRCA1 e BRCA2 poderão então ser submetidos à pesquisa de mutação. A intervenção nesses pacientes resulta em redução significativa de mortalidade por câncer. A dificuldade maior nessa sequência de eventos aparentemente lógica e simples é o importantíssimo aspecto psicossocial relacionado tanto a testes positivo ou negativo na paciente, quanto em cada familiar individualmente¹⁶. A investigação e a implicação dos resultados são tão grandes que a Sociedade Americana de Cancerologia publicou diretrizes para guiar a realização dessa orientação genética¹⁷.

Resumidamente, as recomendações da Sociedade Americana de Cancerologia são as seguintes:

1) Indicações para teste genético:

- paciente com história pessoal e/ou familiar que sugira síndrome hereditária;
- o teste terá interpretação adequada;
- o resultado irá influenciar a conduta seja no paciente seja no parente afetado.

2) O teste só deve ser realizado após orientação pré-teste e deve ser seguido de orientação pós-teste. Essa orientação deve incluir possíveis intervenções preventivas.

3) O teste só deve ser realizado em laboratórios plenamente capacitados para tanto, e esses laboratórios devem ser supervisionados com frequência.

4) A Sociedade Americana de Cancerologia defende a promulgação de leis que protejam o indivíduo de discriminação baseada em predisposição genética ao câncer.

Na prática, a complexidade da orientação genética é tal que atualmente serviços com grande volume de pacientes com câncer têm um geneticista dedicado a ajudar a orientar e investigar pacientes e familiares que porventura apresentem fatores sugestivos de uma síndrome genética hereditária.

Por último, vale ressaltar que o conhecimento sobre os diversos genes envolvidos com câncer cresce a cada dia e é muito provável que, em futuro próximo, doenças que hoje consideramos meramente adquiridas venham a ser reconhecidas como tendo predisposição genética hereditária. Certamente, esses novos achados farão cada vez mais indispensá-

vel a participação de um geneticista no processo de prevenção a ser oferecido a pacientes com risco de desenvolver câncer. Pacientes com histórico familiar suspeito devem ser encaminhados para orientação oncogenética, com o cuidado de se evitar criar medo de um diagnóstico que o paciente não tem. Na maioria das vezes, a avaliação do heredograma por parte do oncogeneticista pode ser suficiente para que ele determine se testes adicionais são necessários.

CONCLUSÃO

Devido ao maior contato e oportunidade, o clínico deve ser o responsável por instituir a prevenção primária a todos os pacientes, não só como medida preventiva do câncer, mas porque essas medidas fazem parte de um contexto geral de “hábitos saudáveis”, que contribui para prevenção e controle de outras doenças de alta incidência na população.

A prevenção secundária pode ser realizada pelo clínico geral ou pelo especialista, quando disponível. Grande parte das unidades básicas de saúde conta com ginecologistas, por exemplo, que devem ser envolvidos nessa etapa de prevenção. Nas situações em que há somente a disponibilidade de clínicos gerais, estes devem ser os responsáveis também pela prevenção secundária, ou seja, pelo rastreamento e diagnóstico precoce de neoplasias.

A prevenção terciária é papel do especialista, que deve receber suporte do clínico geral, que avalia frequentemente o paciente, no sentido da atenção geral do indivíduo.

Nesse contexto e tendo em vista que, aproximadamente, um terço dos casos novos de câncer poderia ser prevenido¹, é fundamental o papel clínico na orientação dos pacientes, na implementação de medidas adequadas e efetivas de prevenção e no rastreamento para diagnóstico precoce das neoplasias potencialmente curáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2008. Disponível em: www.inca.gov.br.
2. Driver JA, Djoussé L, Logroscino G, Gaziano JM. Incidence of cardiovascular disease and cancer in advanced age: prospective cohort study. *Br Med J*. 2008;337:a2467.
3. Terret C, Castel-Kremer E, Albrand G, Droz JP. Effects of comorbidity on screening and early diagnosis of cancer in elderly people. *Lancet Oncol*. 2009;10:80-7.
4. Thun MJ, Hanley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene*. 2002;21:7307-25.
5. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362(9249):847-52.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1625-38.
7. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355:51-65.
8. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
9. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European trial. *N Engl J Med*. 2009;360:1320-8.
10. Andriole GL, Grubb III RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360:1310-9.
11. Tucunduva LT, Sá VH, Koshimura ET, Prudente FV, Santos AF, Samano ES, et al. Evaluation of non-oncologist physician's knowledge and attitude towards cancer screening and preventive actions. *Rev Assoc Med Bras*. 2004 Jul-Sep;50(3):257-62.
12. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. The FUTURE II Study Group. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.
13. Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *N Engl J Med*. 2006;354:1109-12.
14. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like-particles vaccine against high grade vulvar, and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1693-702.
15. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Ostrander EA. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women be-

fore age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. JAMA. 1998 Mar 25;279(12):922-9.

16. Biesecker BB, Boehnke M, Calzone K, Markel DS, Garber JE, Collins FS, et al. Genetic counseling for families

with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. JAMA. 1993 Apr 21;269(15):1970-4.

17. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol. 2003 Jun 15;21(12):2397-406.
