

Detecção do câncer de mama: atualização e recomendações

EMILIA REBELO LOPES¹, EVALDO DE ABREU², MARIA INÊS PORDEUS GADELHA³

O problema

O câncer de mama é, provavelmente, o câncer mais temido pelas mulheres devido à sua alta freqüência e, sobretudo, ao impacto psicológico que provoca, visto envolver negativamente a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal, mais do que se observa em qualquer outro tipo de câncer.

O câncer de mama é uma das causas de morte mais importantes nas mulheres dos países ocidentais. As estatísticas de mortalidade e de morbidade mostram o aumento de sua freqüência, tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento. A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem assinalado que nas décadas de 60 e 70 se registrou um aumento de 10 vezes em suas taxas de incidência ajustadas por idade nos registros de câncer de base populacional de diversos continentes. Tem-se documentado também o aumento no risco de mulheres migrantes de áreas de baixo risco para áreas de risco alto. Nos Estados Unidos da América, a Sociedade Americana contra o Câncer tem assinalado que uma em cada 10 mulheres tem a probabilidade de desenvolver um câncer de mama durante a sua vida. Nos países da América Latina e Caribe também se observa um aumento progressivo do número de mortes por câncer de mama. Sem dúvida, as taxas de mortalidade por tal causa são menores que as dos países desenvolvidos, com exceção do Uruguai, que apresenta uma taxa comparável à do Canadá e Estados Unidos. Argentina e Cuba seguem, em ordem de importância, o Uruguai.

No Brasil, os coeficientes de câncer de mama feminino situam-se próximos ao encontrados nos países desenvolvidos. O maior coeficiente é encontrado em Porto Alegre (76,2 por 100.000 mulheres), seguido dos coeficientes de São Paulo e Fortaleza. Em Recife, Goiânia e Belém as cifras se situam em padrões intermediários às demais observadas mundialmente. O serviço de epidemiologia do Pro-Onco estima para o período de 1990 a 1994 um número aproximado de 18.000 a 22.000 casos novos de câncer de mama no país. A taxa de ris-

co cumulativa de câncer de mama em mulheres de 0 a 74 anos, segundo dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Fortaleza, pode ser vista na Tabela 1.

Tabela 1. Taxa de risco cumulativa em mulheres de 0 a 74 anos.

Região	Cidade	Ano	%
Norte	Belém	1988	3,16
Nordeste	Fortaleza	1983	4,58
Nordeste	Recife	1980	3,07
Sudeste	São Paulo	1978	4,48
Sul	Porto Alegre	1990	7,72
Centro-Oeste	Goiânia	1988	2,62

Quanto à mortalidade, o câncer de mama representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina em Porto Alegre e São Paulo; a segunda, em Recife e Fortaleza; e a terceira, em Belém e Goiânia.

Os coeficientes de mortalidade, padronizados pela população mundial, variam de 10,2 por 100.000 mulheres em Goiânia a 18,6 por 100.000 mulheres em Porto Alegre.

Analisando-se a mortalidade por região verifica-se que o câncer de mama já representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste, a segunda na Centro-Oeste e a terceira na região Norte (Figura 1).

Perfil epidemiológico

O câncer de mama nas mulheres é um dos tumores mais intrigantes do ponto de vista da epidemiologia. É um bom exemplo dos possíveis erros que se podem cometer quando se analisam estudos transversais.

Ele é relativamente raro antes dos 35 anos de idade, porém a sua incidência começa a crescer rapidamente depois desta idade, continuando com taxas altas de incidência e mortalidade até as idades mais avançadas.

¹Chefe da Seção de Educação Comunitária da Divisão de Educação do Pró-Onco; ²Coordenador do Pró-Onco; ³Chefe da Divisão de Apoio e Acompanhamento do Pró-Onco.

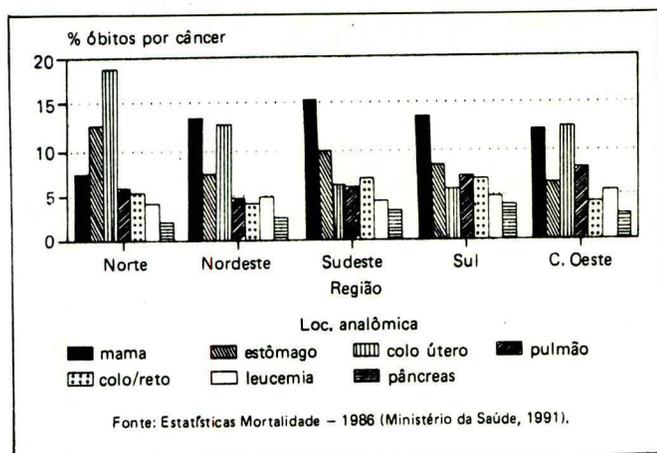


Figura 1. Mortalidade por cânceres mais freqüentes em mulheres, Brasil, 1986.

Seu risco parece ter uma relação direta com a duração da atividade ovariana, com a ocorrência da primeira gravidez depois dos 30 anos e com a hereditariedade, especialmente os tumores que se desenvolvem durante a pré-menopausa.

Entretanto, as causas de câncer de mama são ainda desconhecidas. Alguns dos fatores de risco associados com uma maior incidência são mais aceitos que outros pela comunidade científica.

Uma história familiar, especialmente se o câncer ocorreu na mãe ou em alguma irmã, se foi bilateral e se desenvolveu antes da menopausa, constitui um fator de risco muito importante. O mesmo se verifica com a exposição à radiação ionizante, se esta ocorre antes dos 35 anos de idade. A menarca precoce e a menopausa tardia estão associadas com uma maior incidência, da mesma forma que a nuliparidade e a primeira gravidez após os 30 anos de idade. Todavia, ainda não está muito claro se a mulher que retarda intencionalmente a gravidez tem maior risco que aquelas cuja gravidez não pôde ocorrer espontaneamente.

Continua sendo alvo de muita controvérsia o uso dos contraceptivos orais no que diz respeito à sua associação com o câncer de mama. Aparentemente, certos subgrupos de mulheres, entre eles, o daquelas que usaram *pílulas* com dosagens elevadas de estrogênio e/ou por longo período de tempo, têm maior risco.

Existem estudos que mostram uma relação quase linear entre o consumo *per capita* de gorduras e a mortalidade por câncer de mama. Estes estudos são corroborados pelas menores taxas de mortalidade por câncer de mama, observadas em países que apresentam um menor consumo de gorduras.

Em relação à ingestão de álcool, mesmo que em quantidades moderadas, alguns estudos mostraram um aumento moderado do risco para o câncer de mama.

A questão da detecção precoce do câncer de mama

Até agora não se pode prevenir o câncer de mama. A única proteção efetiva é o seu diagnóstico precoce. Para tal existem pelo menos três estratégias, as quais, entretanto, estão ainda sujeitas a debates com respeito à eficácia e custo/benefício de sua utilização. Estas estratégias são o auto-exame das mamas (AEM), o exame clínico das mamas (ECM) e a mamografia.

O Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos da América afirma que *toda mulher maior de 40 anos deve submeter-se a uma mamografia*, e determina que entre os 40 e 49 anos esta deve ser realizada a cada um ou dois anos e, a partir dos 50 anos, anualmente, sempre acompanhada de um exame clínico realizado por um médico.

A Sociedade Americana Contra o Câncer, além das recomendações anteriores, recomenda também que a mulher entre os 35 e os 39 anos deve visitar um médico e fazer a sua primeira mamografia.

Tais recomendações, no entanto, estão sendo alvo de inúmeros questionamentos, como informa matéria veiculada em 16 de dezembro passado, no "New York Time Health": *Novos dados reavivam o debate sobre mamografia antes dos 50 anos*. Tais questionamentos provocaram o agendamento de reuniões para a discussão do problema pelos especialistas de sociedades médicas, e serão aqui abordados no item sobre mamografia.

Com relação ao auto-exame das mamas (AEM), tanto a Sociedade Americana Contra o Câncer quanto o Instituto de Câncer dos Estados Unidos recomendam a sua realização uma vez por mês (entre o 7º e 10º dia depois do início da menstruação).

O rastreamento do câncer de mama

O rastreamento, a busca ativa ou *screening* é o procedimento utilizado para a detecção precoce das enfermidades. Pode ser definido como o exame de pessoas assintomáticas para classificá-las como enfermas ou sãs. As pessoas que aparentemente têm a enfermidade são submetidas a procedimentos diagnósticos posteriores, e em caso de diagnóstico positivo devem receber o tratamento adequado.

A técnica de rastreamento deve estar orientada para uma boa aceitação da comunidade pois, se ela não estiver bem concebida, poderá causar prejuízo em vez de benefício. É essencial garantir uma atenção adequada à pessoa que é submetida à técnica e a relação entre o benefício e o custo de um programa de rastreamento não deve ser tão excessiva que leve ao detrimento da execução de outros programas de saúde pública de maior impacto. A condição essencial é garantir a eficácia e inocuidade dos procedimentos utilizados.

Existe uma série de princípios gerais que deve ser seguida estritamente para que um programa de rastreamento se justifique:

1 - A enfermidade deve constituir um problema de saúde pública prioritário.

2 - O processo saúde-doença deve ser bem conhecido.

3 - A enfermidade deve ser tratável e devem ser também tratáveis as lesões identificadas pelo rastreamento.

4 - O exame, prova ou técnica deve ser aceitável e seguro(a), não invasivo(a) e de alta validade.

A facilidade de aplicação e o baixo custo constituem outros critérios que se deve ter em conta.

O valor de qualquer procedimento de rastreamento depende fundamentalmente de duas características. Uma é a sensibilidade, sendo esta a proporção de pessoas com a enfermidade, no caso o câncer de mama, que apresentam prova positiva. A outra característica é a especificidade, que é a proporção de pessoas sem o câncer, nas quais a prova é negativa. Um bom procedimento de rastreamento será aquele com uma alta sensibilidade e uma alta especificidade.

A utilidade do rastreamento também depende de um terceiro fator, que é a prevalência da enfermidade. Esta e a especificidade da prova são as determinantes primordiais do valor preditivo do rastreamento. Quando o valor preditivo é baixo, o procedimento utilizado para o rastreamento não será útil para a sua aplicação em grandes massas populacionais. Neste caso, um grande número de pessoas com uma prova positiva deverá submeter-se a provas diagnósticas posteriores com custos muito maiores e com a detecção de um número baixo de casos.

Existem alguns problemas sérios para a avaliação do rastreamento do câncer de mama. Além do mais, não se pode assumir que a simples detecção precoce das formas iniciais do câncer de mama pela aplicação de um procedimento de rastreamento será benéfica.

Portanto, tirar conclusões definitivas baseando-se somente na efetividade demonstrada pelo melhoramento da sobrevida, a partir do diagnóstico, como ocorre nos estudos clínicos, não é possível, devido à presença de quatro tipos de riscos que são insuperáveis ao se analisar o rastreamento para qualquer localização de câncer. Estes quatro riscos são:

1 - O risco do tempo de entrada, termo que se refere ao período de tempo que se adianta o diagnóstico pela aplicação do rastreamento. Obviamente, a sobrevida deveria ser melhorada pelo menos neste intervalo de tempo.

2 - O risco da longa duração, denominando-se assim a detecção preferencial da enfermidade que evolui lentamente e que fará com que os tumores detectados pelo rastreamento tenham um melhor prognóstico.

3 - O risco da seleção, produto da inevitável tendência de algumas pessoas acudir mais prontamente aos serviços de diagnóstico.

4 - O risco da duplicidade de diagnósticos, que resulta do efeito de lesões de malignidade duvidosa que se examina mais de uma vez.

Devido à possibilidade da presença de algumas destas variantes, a avaliação da efetividade dos procedimentos para o rastreamento do câncer de mama se torna difícil. Uma solução metodológica é ter um grupo-controle como parte dessa avaliação, onde a mortalidade seja um indicador final em lugar da sobrevida ou da taxa de mortalidade.

Algumas outras medidas utilizadas nos estudos clínicos, tais como a distribuição dos casos por estadiamento da enfermidade, o comprometimento dos nódulos linfáticos, o tamanho do tumor etc., são também influenciadas por estas mesmas variantes.

O indicador mais próximo da mortalidade é a taxa ou o número absoluto de casos com a enfermidade avançada que ocorrem na população total, e que os programas de rastreamento buscam diminuir.

Avaliação dos procedimentos de rastreamento para câncer de mama

Como já foi mencionado, há pelo menos três procedimentos que se utilizam para a detecção precoce do câncer de mama:

a) O auto-exame das mamas (AEM)

O uso do AEM não é novo e tem sido promovido com grande entusiasmo. No entanto, seu valor tem sido questionado bastante no meio médico e, apesar disso, não são muitos os estudos que existem para avaliar sua efetividade.

A maioria das investigações sugere um impacto positivo e os achados assinalam que quem pratica o AEM, em comparação com quem não o faz, tem tumores primários menores e menor número de linfonodos axilares comprometidos.

A sobrevida em cinco anos tem sido de 75% entre praticantes do AEM contra 57% entre as não praticantes. Esta vantagem na sobrevida persiste quando se ajusta por idade, método de detecção, história familiar e demora no tratamento.

Pode-se concluir que o AEM é útil e que sua prática não tem qualquer efeito colateral adverso. As mulheres que o exercitam tendem a consultar mais prontamente. Além disso, tem o valor adicional de que a mulher passa a conhecer melhor o seu corpo e aprender assim a detectar alterações morfológicas pequenas.

No entanto, apesar desta situação favorável, a principal dúvida sobre a influência do AEM sobre as taxas de mortalidade continua. Isto não poderá ser contesta-

do até a realização de um estudo de seguimento cuidadoso. E a outra grande dúvida sobre a efetividade de sua utilização entre as mulheres latino-americanas e do Caribe, de situação sócio-cultural completamente diferente, necessita de uma resposta apropriada, dadas as grandes vantagens do ponto de vista benefício/custo deste procedimento.

As desvantagens do AEM incluem a possibilidade de falsos-negativos (que dão à mulher uma falsa segurança) e a possibilidade de falsos-positivos (que produzem ansiedade e levam a estudos invasivos desnecessários). Estes erros dependem da destreza adquirida pela mulher para praticar o AEM, e a aprendizagem dela, por sua vez, depende da maneira como a mesma é ensinada e de todos os condicionantes que envolvem o processo ensino-aprendizagem.

b) O exame clínico das mamas (ECM)

No ECM, um profissional de saúde adestrado realiza um exame sistematizado das mamas. Obviamente, conta para efetividade do exame o grau de habilidade, obtido pela experiência, de detectar qualquer anomalia nas mamas examinadas.

O ECM tem a maioria das vantagens assinaladas para o AEM, com respeito à sensibilidade, inocuidade e custo baixo, dependendo do profissional que o realize, e tem boa aceitação por parte da mulher, em especial se quem o faz é do mesmo sexo.

Infelizmente não existem estudos suficientes sobre a efetividade do ECM. O desenvolvimento de investigações apropriadamente planejadas deverá ser uma prioridade neste campo.

O ECM é muito promissor, e os dados de um estudo em execução no Canadá permitem otimismo na sua aplicação, como parte de um programa de detecção maciça. A OPS/OMS está dando apoio a um projeto de avaliação de sua aplicação em vários países da América Latina.

c) A mamografia

A mamografia é o exame radiológico dos tecidos moles das mamas e é considerado, por muitos, como o mais importante procedimento de rastreio para o câncer de mama.

A sensibilidade da mamografia é alta, ainda que, na maioria dos estudos feitos, se mostrem perdas entre 10% e 15% dos casos de câncer detectáveis ao exame físico. A sensibilidade da prova é muito menor em mulheres jovens.

Existe um estudo fundamental para discutir a utilidade da mamografia na detecção precoce do câncer de mama. Este é o estudo feito pelo Plano do Seguro de Saúde de Nova York Metropolitano (PSNY), iniciado em 1963. Nele ofereceu-se, a uma amostra aleatória de

31.000 mulheres, entre 40 e 64 anos de idade, um rastreamento periódico com mamografia e ECM e se comparou com outro grupo de mulheres que recebiam o cuidado médico habitual. Nas avaliações feitas se tem encontrado entre 4% e 30% de redução da mortalidade no grupo submetido ao rastreamento, entre as idades de 50 e 59 anos. Esta redução tem-se mantido estável ao longo de todos estes anos.

No entanto, algumas dúvidas permanecem, e não existe uma resposta definitiva a respeito da efetividade da detecção precoce além dos 59 anos ou antes dos 50. Igualmente persiste a incerteza de se poder separar o benefício do ECM do da mamografia, sobre a frequência ótima das provas e sobre a magnitude do risco da irradiação associado com a mamografia.

Existem outros estudos iniciados posteriormente, todos em países desenvolvidos. A conclusão da revisão de seus resultados continua controversa, porém a opinião de vários grupos concorda que a informação atual não apóia a recomendação de programas de rastreamento maciço para mulheres abaixo de 50 anos, baseados somente na mamografia. Um dos grupos mais fortes nesta recomendação é o Grupo de Trabalho dos Serviços Preventivos dos Estados Unidos da América (US Preventive Services Task Force), cuja conclusão é a de dirigir o rastreamento no sentido de: 1) mulheres maiores de 40 anos através de um exame clínico anual; 2) mamografia a cada dois anos para mulheres acima de 50 anos; 3) não fazer rastreamento em mulheres acima de 75 anos, a menos que haja indicação especial.

Conclusões e recomendações

A União Internacional Contra o Câncer (UICC) revisou recentemente as evidências acumuladas sobre a efetividade do rastreamento no câncer de mama e concluiu: *o rastreamento para câncer de mama feito pela mamografia com periodicidade de um a três anos, reduz a mortalidade substancialmente em mulheres de 50 a 70 anos. Nas mulheres abaixo dos 50 anos existe pouca evidência deste benefício.*

Contudo, o enfoque epidemiológico da situação deve valorizar o balanço dos efeitos benéficos e adversos. Os custos causados pela mamografia, como a maioria dos programas de detecção precoce, não produz uma economia líquida de recursos. Portanto, se recorre a seu custo-efetividade (custo por qualidade de anos ganhos), para examinar a conveniência de sua adoção. Este é relativamente pobre, em especial no grupo de mulheres com idades abaixo de 50 anos e acima de 60 anos. A baixa relação benefício/custo é agravada na maioria dos países em desenvolvimento porque eles possuem uma relativa baixa prevalência de câncer de mama, e também por dificuldades de aquisição de equipamentos, manutenção dos mesmos e recursos para a organiza-

ção e funcionamento do programa. Por isso, a decisão de adoção da detecção maciça usando a mamografia deve ser examinada cuidadosamente, hierarquizando e distribuindo os recursos entre diferentes programas, processo no qual o conceito de benefício/custo deve ter papel muito importante, mas não definitivo.

Decididamente e com maior validade para a América Latina, é necessário conhecer melhor os fatores de risco, que têm um papel crucial, e em cima dos quais se deve buscar a promoção da saúde e prevenção das doenças. Igualmente, o desenvolvimento da investigação em busca dos procedimentos preventivos deve continuar. Aqui se deve mencionar o início recente de um estudo clínico de casos-controlé de 5 anos com o uso de tamoxifen, um tratamento aprovado para o câncer de mama e que está sendo avaliado como uma maneira de prevenir a enfermidade. Este estudo clínico iniciado em 1992 e respaldado pelo Instituto Nacional de Câncer dos EUA envolve 16.000 mulheres de alto risco. Um estudo similar está sendo desenvolvido na Inglaterra.

Não é fácil chegar a uma conclusão definitiva. Um programa de controle de câncer de mama de forma integral deve ser a resposta. Os principais elementos deste programa devem ser a educação das mulheres, o treinamento dos profissionais de saúde, a detecção precoce e o tratamento oportuno dos casos de câncer. Estes elementos devem desenvolver-se através da infra-estrutura existente e com os recursos disponíveis.

O uso de tecnologias que podem parecer ótimas, porém não realísticas para os recursos disponíveis, não deve diluir os esforços para alcançar as metas de oferecer o melhor para uma maior proporção de pessoas na comunidade.

A recomendação do Programa Promoção da Saúde da Organização Panamericana de Saúde é que na América Latina o AEM deve iniciar-se antes dos 35 anos e, por isso, os esforços devem dirigir-se à educação comunitária. Os médicos e enfermeiros devem estar capacitados para realizar o exame clínico das mamas das mulheres que atendem ao dia-a-dia do exercício de sua profissão, e a educação da mulher para a realização do AEM deve ser incluída nos programas das instituições de saúde, de educação, dos locais de trabalho etc. A mamografia, devido ao seu alto custo, não deve ser, em nossa Região, utilizada em programas maciços (Tabela 2), e sim ser indicada no seguimento das mulheres de alto risco ou com suspeitas de doenças mamárias (Tabela 3).

Obviamente, a preocupação com a indicação da mamografia como método de rastreamento prende-se não só aos seus aspectos técnicos (sensibilidade ou especificidade do exame dependentes da idade da mulher e exposição repetida à irradiação ionizante), como também os custos altos que implica utilizá-la como exame de massa. Também no Brasil outros aspectos devem ser considerados, além dos econômicos e dos relativos aos recursos humanos: a disponibilidade do exame mamográfico; a distribuição dos serviços de mamografia pelas regiões e municípios; a expectativa de vida da mulher brasileira e o acesso dela aos serviços de saúde.

É com essa visão crítica e realista que o Instituto Nacional de Câncer, como órgão responsável pela política de controle de câncer do Ministério da Saúde, adota as recomendações da OPS, sugerindo pequenas modificações (Tabela 4).

Tabela 2. Recomendações para o uso da mamografia na detecção precoce maciça do câncer de mama para a América Latina e Caribe.

Idade (anos)	ACS	NCI	PSTF	UICC	CTF	OPS/HP
< 35	-	-	-	-	-	só se houver suspeita
35 - 39	inicial	-	-	-	-	só se houver suspeita
40 - 49	1-2 anos	1-2 anos	-	2-3 anos	-	risco alto ou suspeita
50 ou +	anual	anual	2 anos	1-3 anos	2-3 anos	risco alto ou suspeita

*Todas estas instituições recomendam o uso do AEM e do ECM.

ACS - Sociedade Americana de Câncer

NCI - Instituto Nacional de Câncer, EUA

PSTF - Grupo de Trabalho dos Serviços Preventivos dos EUA

UICC - União Internacional Contra o Câncer

CTF - Grupo de Trabalho Canadense

OPS/HPA - Programa de Promoção de Saúde da Organização Panamericana de Saúde

Tabela 3. Recomendações da OPS/HPA para a detecção precoce maciça do câncer de mama para a América Latina e Caribe.

Idade (anos)	AEM	ECM	Mamografia
< 35	mensal	pelo menos a cada 2 anos	só se houver suspeita
35 - 39	mensal	pelo menos a cada 2 anos	só se houver suspeita
40 - 49	mensal	anual	risco alto ou suspeita
50 ou +	mensal	1-2 vezes por ano	risco alto ou suspeita

Tabela 4. Recomendações do INCa para programa de rastreamento do câncer de mama no Brasil a partir das recomendações da OPS/HPA para a América Latina e Caribe.

Idade (anos)	AEM	ECM	Mamografia
< 35	mensal	trianual	critério médico
35 - 39	mensal	bianual	idem
40 - 49	mensal	anual	critério médico ou risco alto
50 - 70	mensal	anual ou semestral	critério médico ou risco alto

Referências bibliográficas

- FRIEDMAN DR, DUBIN N. Case-control evaluation of breast cancer screening efficacy. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 974-984.
- HILL D, WHITE V, JOLLEY D, MAPPERSON K. Self-examination of the breast: Is it beneficial? Meta-analysis of studies investigating breast self-examination and extent of disease in patients with breast cancer. *Br Med J* 1988; 297: 271-75.
- HOLLEB HI, FINK DJ, MURPHY GP (eds.). *Clinical Oncology*. Atlanta: American Cancer Society, 1991.
- KOROLTCHOUK V, STANLEY K, STJERNWARD J. The control of breast cancer. A WHO perspective. *Cancer* 1990; 65: 2803-810.
- MENDONÇA GAS. Câncer no Brasil: um risco crescente. *Rev Bras Cancerol* 1992; 38(4): 167-76.
- MILLER AB. Mammography: a critical evaluation of its role in breast cancer screening especially in developing countries. *J Pub Health Pol*, Winter 1989: 486-98.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro: Coordenação de Programas de Controle do Câncer 1991: 36.
- MILLER AB. Is routine mammography screening appropriate for women 40-49 age? *Am J Prev Med* 1989; 7(1): 55-62.
- MILLER AB, CHAMBERLAIN J, DAY NE, HAKAMA M, PROROK PC (eds.). *Cancer screening*, UICC. Cambridge: Cambridge University Press, 1991.
- MORRISON AS. *Screening in chronic disease*. New York: Oxford University Press, 1985.
- RESTREPO HE. *Cancer de la Mujer en America Latina y el Caribe: epidemiologia y control*. Publ Cientif OPS, Mujer, Salud y Desarrollo (en prensa).
- SHAPIRO S. More on screening and breast cancer incidence. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 1521-22.
- SCHIMIDT JG. The epidemiology of mass breast cancer screening. A plea for a valid measure of benefit. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(3): 215-25.
- U. S. Preventive Services Task Force guide to clinical preventive services. Washington, DC, Department of Health and Human Services 1989: 26.