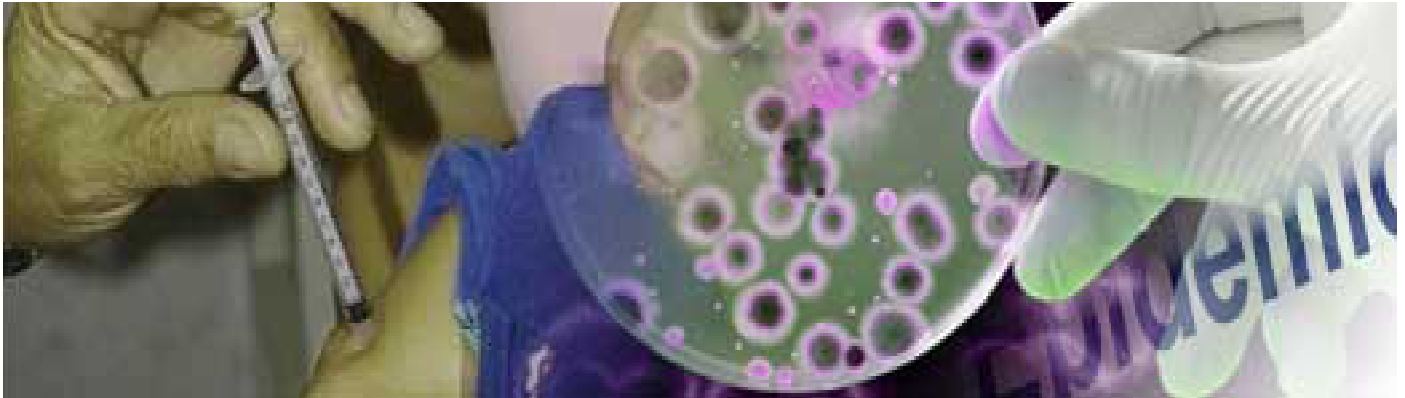


03.08 Epidemiologia e economia da prevenção: Imunizações, triagens e programas de saúde



De boas intenções o inferno está cheio. Desde os anos 60, a prevenção na área da saúde conta com um crédito aparentemente inesgotável. No entanto, uma revisão da eficácia populacional (epidemiologia) e da eficiência (economia) de muitas dessas intervenções aconselharia ter não apenas maior prudência diante de novos programas, mas também possíveis desinvestimentos, pelo menos naqueles que produzem mais danos que benefícios, ou envolvem custos insensatos.

Autor: Ricard Meneu

Fundación IISS (Instituto de Investigación en Servicios de Salud)

Se recomienda imprimir 2 páginas por hoja

Citación recomendada:

Meneu R. Epidemiologia e economia da prevenção: Imunizações, triagens e programas de saúde [Internet]. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad; Traducción 2015 [consultado día mes año]. Disponible en: [direccion url del pdf](#).



TEXTOS DE ADMINISTRACION SANITARIA Y GESTIÓN CLINICA
by UNED Y ESCUELA NACIONAL DE SANIDAD
is licensed under a Creative Commons
Reconocimiento- No comercial-Sin obra Derivada
3.0 Unported License.



Resumo

Os programas preventivos contam com um grande prestígio na medicina e na área da saúde. O ditado “mais vale prevenir” expressa um bom senso que nem sempre é empiricamente comprovado. As chamadas estratégias preventivas foram sendo ampliadas na prática clínica, incorporando especialmente testes e medicamentos com o apoio entusiasta da medicina e da indústria.

Apesar de alguns excessos, a prevenção primária e a secundária têm estabelecido razoavelmente as condições técnicas pelas quais imunizações, triagens ou programas de saúde devem ser implementados segundo os critérios epidemiológicos e econômicos.

Introdução

1- Quadro Geral da epidemiologia e economia da prevenção.

2- Imunizações

3- Triagens-Deteccção Precoce

4- Programas preventivos e deteccção oportuna

Conclusões

Nesse sentido, além de avaliar o marco teórico e metodológico da prevenção, ilustra-se o debate atual com uma série de exemplos recentes: vacinas contra o HPV e a Gripe A, triagem de câncer de próstata e de mama e programas preventivos e prevenção oportuna.

As conclusões preliminares sugerem a necessidade de um maior rigor na avaliação dos novos programas e a necessidade de rever as práticas preventivas atuais. É necessário considerar que, se algumas delas tivessem sido avaliadas com os mesmos padrões com os quais são autorizados os medicamentos, já teriam sido retiradas. Ou pelo menos, as suas indicações teriam sido revistas.

Introdução

O objetivo de conseguir que as pessoas não adoçam ainda é remoto; no entanto, a prevenção continua sendo o nosso ideal. Para não confundir desejos e possibilidades ao elaborar estratégias de saúde, é imprescindível recorrer à epidemiologia e à economia. A primeira é essencial para proporcionar medidas quantitativas de riscos relativo e absoluto que orientam a ação preventiva direta, enquanto desempenha um papel importante para avaliar em que medida as atuações de prevenção funcionam na prática. As considerações econômicas também resultam de extrema relevância, visto que nos permitem abordar em cada caso a veracidade do acerto "mais vale prevenir do que remediar", contribuindo para estabelecer esse valor ao ponderar benefícios, esforços e prejuízos.

Neste tópico, faremos em primeiro lugar uma revisão da prevenção considerando a epidemiologia e a economia, buscando identificar a evolução da fé em toda prevenção, os agentes que a impulsionam, os tipos de intervenções preventivas e seu perfil de impacto.

Nesse quadro geral, serão analisados vários casos de diferentes tipos de intervenção; as imunizações, com o exemplo da vacinação do Papiloma Vírus Humano e da Gripe A; as triagens dos cânceres de próstata e de mama; e, de forma mais geral, um panorama dos programas de cunho preventivo e estratégias de detecção oportuna.

Finalmente, serão formuladas algumas conclusões preliminares visando oferecer novas abordagens a respeito deste importante debate sobre a prevenção.

NO TEXTO A SEGUIR ESTÃO INSERIDAS AS COLUNAS LATERAIS DESTACADAS EM AMARELO, NA ALTURA DO TEXTO ONDE DEVEM CONSTAR

1.- Quadro Geral da epidemiologia e economia da prevenção

O atual entusiasmo preventivo

Nos últimos anos a prevenção deixou de ser a grande esquecida da área da saúde para ser a atividade mais solicitada. É diferente se essa contínua apelação atual é traduzida em atuações desejáveis para o sistema de saúde e para a população à qual serve. Essa descoberta tardia da prevenção tem genealogias díspares segundo os diferentes atores considerados, não tendo muito relação a prevenção do âmbito da Saúde Pública com a promovida pela indústria técnico-farmacêutica ou aquela que é respaldada pela gestão política da área da saúde.

A última dessas conceições compartilha com uma boa parte da população uma confiança desmedida nas atuações preventivas baseadas em princípios de suposto “bom senso”, cujo interesse universal está amplamente desacreditado a partir de perspectivas com uma maior reflexão a esse respeito. Esses princípios podem ser resumidos pelas expressões “*Mais vale prevenir*”

Embora em todos os níveis falem em promover a prevenção, raramente estão falando da mesma coisa.

do que remediar” e “Quanto mais, melhor”. Somente assim é possível tentar entender a extensão do recurso a medicamentos destinados, mais que a curar, a reduzir “fatores de risco”; por isso, aproximadamente a metade da prescrição do SNS está orientada mais à chamada “prevenção” que ao tratamento.

O “bom senso” que se expressa no ditado “mais vale prevenir do que remediar” - ou seu equivalente em inglês: “uma onça de prevenção vale mais que uma libra de cura” -, falha essencialmente na sua própria pretensão de universalidade. Não é difícil imaginar situações nas quais é preferível esforçar-se em evitar a ocorrência de algo indesejável antes que em sua posterior resolução. Mas o contrário também não ocorre. Assim, a preventiva pode não ser a melhor opção quando a probabilidade do acontecimento indesejado é muito remota ou os instrumentos para a prevenção são demasiado imperfeitos, ou os esforços para evitar são muito superiores aos necessários para uma resolução bem sucedida, ou os efeitos indesejados associados a tal estratégia excessivamente nocivos. Com esta lista estamos vislumbrando já as considerações epidemiológicas, instrumentais, econômicas e de saúde da prevenção. E são apenas algumas das múltiplas exigidas antes de embarcar em tarefas mais bem intencionadas - no melhor dos casos - do que eficazes, porém omitidas muito frequentemente pelos enfáticos lemas do “mais vale...”, “salva vidas...” e outras armadilhas retóricas de frequentes consequências funestas.

Chama a atenção o crédito com que conta uma afirmação tão genérica como “mais vale prevenir do que remediar”

Os agentes da prevenção

Os médicos e suas instituições - sociedades científicas, revistas médicas, etc., quer seja para obter benefícios econômicos ou, segundo as palavras de David Sackett, «para atender uma necessidade narcisista de reconhecimento público ou numa tentativa fracassada de fazer o bem», estão contribuindo alegremente para uma desmedida ampliação da população diagnosticada de algo passível de ser prevenido, basicamente com medicamentos.

As atuações preventivas consomem um volume de recursos próximo ao das curativas, com muito variada eficácia

Atualmente, a realização de intervenções dirigidas a pessoas que aparentemente estão saudáveis faz parte da atividade dos serviços de saúde, principalmente no âmbito do atendimento primário. A divulgação deste tipo de intervenções teve início nos anos 50, quando começaram a ser utilizados testes de triagens e o aconselhamento foi incluído como parte da prática clínica habitual. Ao falar de prevenção, quase sempre seus benefícios são destacados, embora desde o final dos anos 70 seja identificada uma certa preocupação, devido à falta de evidência científica sobre esses benefícios para uma grande parte das triagens e outras intervenções preventivas que estavam estendendo-se na prática clínica.

Contudo, chama a atenção a pouca preocupação com a possibilidade de que a prevenção também pudesse ter efeitos adversos. Como costuma-se imaginar que as intervenções preventivas oferecem poucos riscos, a pesquisa sobre seus efeitos negativos é escassa. A prevenção ganha popularidade e vemos continuamente novas propostas de intervenções incluídas na prevenção de doenças.

É surpreendente a escassa preocupação pelos possíveis efeitos adversos das intervenções preventivas, por isso, a pesquisa sobre esses efeitos é muito limitada

A prevenção e suas ordens

Quando falamos de prevenção, em geral nos referimos à **prevenção primária**, cujo objetivo é evitar que a doença se produza. A vacinação contra as doenças infecciosas da infância é um bom exemplo dessa prevenção primária, visto que a imunidade que confere evita o contágio indesejado. Infelizmente, nem sempre resulta tão simples e é necessário ter outras estratégias para melhorar o controle das doenças, algumas das quais, de maneira bastante paradoxal, também foram rotuladas como prevenção. Assim, a chamada **prevenção secundária** está dirigida a reduzir a morbidade e a mortalidade da doença, idealmente mediante a sua detecção precoce e geralmente mediante triagem. Por outro lado, o que às vezes denomina-se **prevenção terciária** está ainda mais longe do conceito de evitar a doença, consistindo, em geral, em limitar a sua progressão ou em realizar uma reabilitação mais eficaz para melhorar a qualidade de vida a longo prazo. Apesar de seu interesse, omitimos a emergente "**prevenção quaternária**", que está fundamentada em uma "omissão ativa": não fazer o que não deve ser feito porque pode causar mais danos do que

benefícios.

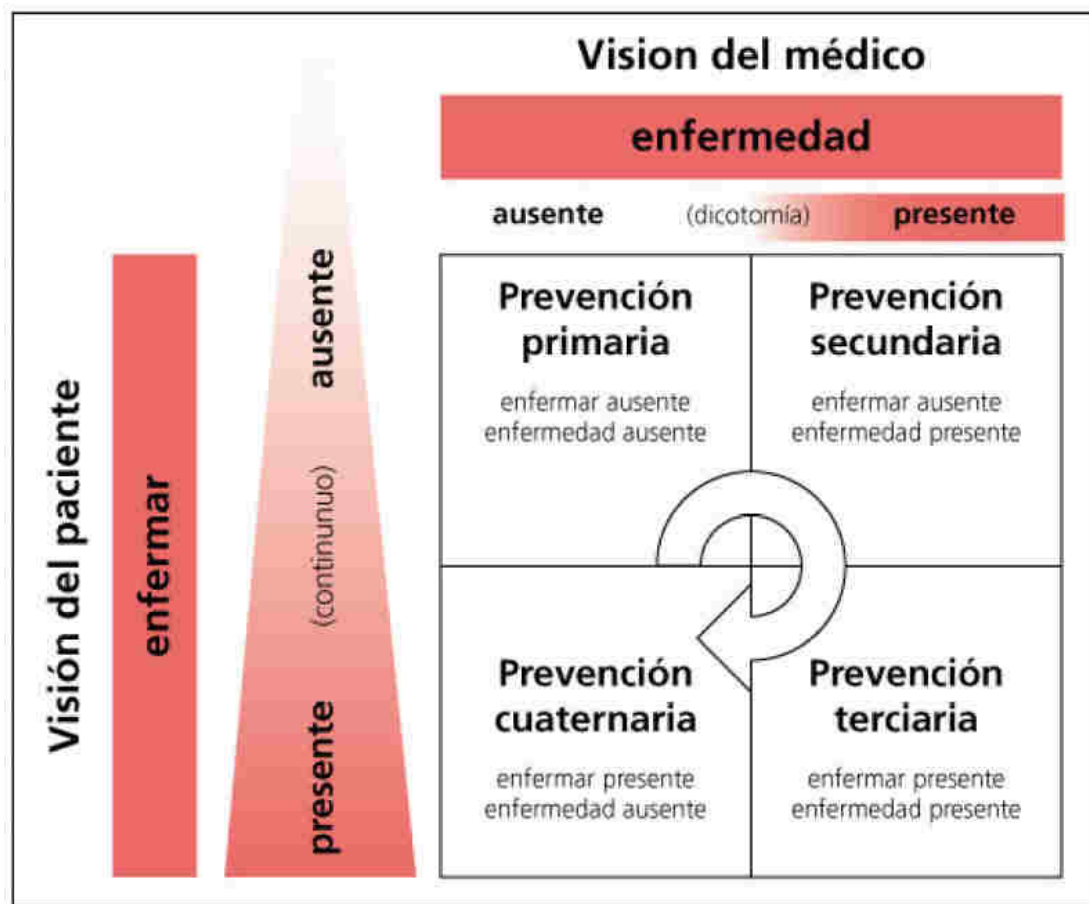


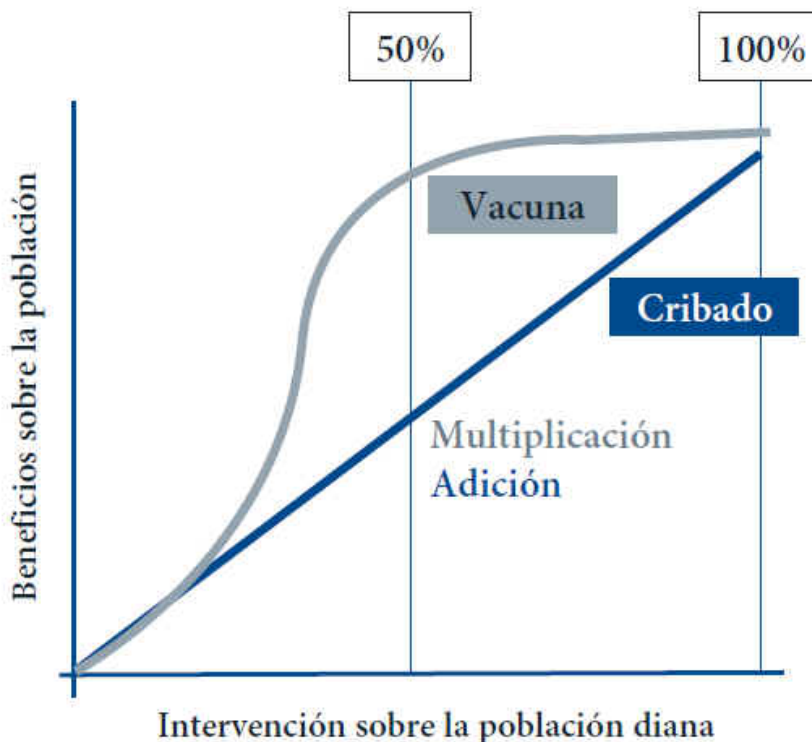
FIGURA 1.- Tipos de prevenção

A quem beneficia a prevenção?

Considerando as diversas formas que a prevenção adota, convém mapear algumas diferenças relevantes entre diferentes estratégias preventivas, segundo sua abrangência e consequências. Assim, em linhas gerais, enquanto a prevenção primária, exemplificada pelas imunizações, produz “fatores externos positivos” - os não vacinados beneficiam-se da redução do risco de contágio-, a prevenção secundária, como os programas de triagem, só beneficiam os seus participantes. Exemplifiquemos esquematicamente a questão mediante a figura anexa, extraída do mesmo texto que a ampla citação que segue.

FIGURA 2. Extensão dos benefícios da prevenção 5

Extensión de beneficios a la población general en función de la cobertura acumulativa de acciones sobre la población diana.



Se colocarmos em prática um programa de triagem de câncer de cólon, o benefício que obteremos se for aplicado à população alvo será - no melhor dos casos - o do risco prevenido para essa população; o efeito será aditivo, e na figura é representado como uma linha reta. Imaginemos, em segundo lugar, um programa de vacinação infantil; nesse caso, conforme cresce a população imunizada, os efeitos começam a multiplicar-se porque a transmissão entre crianças é cortada, até chegar a conseguir a imunidade em massa ("herd immunity"), isto é, ao superar certo limiar todo o grupo fica protegido. Portanto, aprecia-se nesta curva um trecho de rápida ascensão, devido aos efeitos multiplicadores (ou fatores externos positivos da ação), que rapidamente saturam o benefício esperado; em outras palavras, com apenas 50% do esforço na hora de aplicar a intervenção, obteríamos quase a totalidade do impacto.

Quando existe esse efeito multiplicador, ou esses fatores externos positivos, é lógico que o sujeito social esteja mais interessado em «impor» a intervenção aos indivíduos (ou pelo menos sugeri-la insistentemente e oferecê-la gratuitamente). No entanto, quando somente o indivíduo ao qual se aplica a medida beneficia-se da mesma (e acrescenta sua micro eficácia para calcular a eficácia populacional agregada), não deveria haver maior tensão persuasiva do sujeito social do que aquela que existiria nos modelos de prática clínica e, portanto, o princípio de autonomia deveria ter maior domínio, ao mesmo tempo que seriam muito mais inaceitáveis as imposições ou a limitação da liberdade individual.

Em vista dos comportamentos tão diferentes das atuações, mais do que propor bases gerais instáveis de interesse epidemiológico, econômico, de saúde e social das diferentes estratégias preventivas, neste módulo são examinados alguns exemplos de atuações preventivas - imunizações, triagens e inclusive programas de saúde - que vêm causando importantes questionamentos profissionais, a fim de avaliar algumas das limitações deste entusiasmo de prevenção que surgiu. Com esse objetivo, foram reelaborados textos procedentes das opiniões mais críticas, assumindo que as opiniões favoráveis já foram suficientemente difundidas.

A bem diferente relação entre efeitos individuais e sociais de diferentes intervenções preventivas aconselha a não considerá-las em conjunto na hora de estabelecer o seu interesse, eficiência ou legitimidade.

2- Imunizações

As imunizações da população, os programas de vacinação, são o carro chefe das ações preventivas. Essa centralização não impede que suas bases epidemiológicas e econômicas sejam frequentemente objeto de debate. Não, é claro, quanto aos seus princípios gerais, mas sim a respeito de suas aplicações específicas. A esse respeito vamos considerar dois casos recentes; um deles refere-se à inclusão nos calendários de imunização de uma vacina questionada, e o outro refere-se às decisões sobre vacinação adotadas diante de uma pandemia de rotulada discussão e contestada gestão.

2.1 A imunização diante do HPV

O Vírus do Papiloma Humano (HPV) é um vírus de transmissão cutânea e sexual. Na maior parte das vezes, o contágio não produz sintomas e a infecção desaparece sem ser percebida.

Alguns grupos de vírus são frequentemente associados a verrugas genitais, que são de bom prognóstico e costumam desaparecer com o tempo por si só ou permanecer sem maiores complicações. Em uma porcentagem muito baixa dos casos e com cepas específicas (16% e 18% principalmente), ocorre o câncer de colo do útero algum tempo depois da infecção. Na Espanha, calcula-se uma frequência de 7,6 casos por cada 100.000 mulheres, sendo detectados aproximadamente 2.000 casos por ano de câncer de colo de útero com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 600 mulheres por ano por essa causa. Isso pressupõe 0,3 -0,4 da mortalidade feminina por algum tipo de câncer (36.000), o que indica que a magnitude do problema é epidemiologicamente moderada.

Mesmo sendo um problema relativamente menor em comparação com outras prioridades de saúde, logo após ser comercializada uma discutida vacina, as CCAA começaram uma corrida para incluí-la em seus calendários de vacinação, o levou à sua generalização no SNS (Serviço Nacional de Saúde). Esta aquisição maciça - na maioria dos países seu financiamento é parcial ou seletivo - apenas pressupõe perdas proporcionais no preço unitário: de aproximadamente 450 euros cada vacina, em venda livre, passaram a ser vendidas cerca de 300 para o sistema de saúde. Além da discutível base epidemiológica e da questionável prioridade de uma vacina que está longe de ser inócua, a maioria das críticas diz respeito à sua duvidosa eficiência.

Estabelecer a eficiência de uma intervenção de saúde é mais complexo do que pode parecer. Jaume Puig e Beatriz González López-Valcárcel analisaram quinze estudos de custo-benefício para avaliar a incorporação da vacina contra o HPV em meninas de 12 anos de idade como prática diante do câncer de colo do útero. Eles concluíram que as grandes diferenças no custo pelo AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade, uma medida comum de resultados), nas estimativas dos programas de vacinação maciça no mundo todo, é possível atribuir a várias origens determinantes de incerteza, tanto evitáveis quanto inevitáveis. As variações entre os estudos devem-se, principalmente, a três causas: as diferenças metodológicas, as hipóteses sobre as quais são construídos os modelos epidemiológicos (e sobre esses os econômicos) e as condições locais de aplicação. Assim, deparamo-nos com grandes variações entre os estudos, inclusive para um determinado país.

O debate sobre a vacinação do HPV questiona os fundamentos epidemiológicos de sua prioridade, seus aspectos de segurança e sua duvidosa eficiência.

TABELA 1- Custo por AVAQ em diferentes estudos⁶

Between-study variability (I): main study characteristics and base-case cost per QALY gained in I\$ (2007)

Authors (year of publication)	Country	Target of the vaccine	Perspective	Time horizon	Cost per QALY in I\$ (2007)
Sanders and Taira (2003)	United States	HPV 16/18	Not mentioned	Lifetime	I\$26,641
Goldie et al. (2004) ^a	United States	HPV 16/18	Societal	Lifetime	I\$28,007
Taira et al. (2004)	United States	HPV 16/18	Not mentioned	Lifetime	I\$17,073
Brisson et al. (2007) ^a	Canada	HPV 6/11/16/18	Ministry of Health	Lifetime	I\$17,906–I\$27,585
Elbasha et al. (2007) ^a	United States	HPV 6/11/16/18	Healthcare system	100 years	I\$3,147
Ginsberg et al. (2007)	Israel	HPV 6/11/16/18	Ministry of Health	100 years	I\$81,404
Insinga et al. (2007) ^a	Mexico	HPV 6/11/16/18	Healthcare system	100 years	I\$2,887
Kulasingam et al. (2007)	Australia	HPV 16/18	Government	12–85 years	I\$14,137
Bergeron et al. (2008) ^a	France	HPV 6/11/16/18	Healthcare system	14–85 years	I\$9,594
Chesson et al. (2008)	United States	HPV 6/11/16/18	Societal	12–99 years	I\$4,147/I\$15,631
Dasbach et al. (2008) ^a	United Kingdom	HPV 6/11/16/18	Healthcare system	100 years	I\$9,052
Jit et al. (2008)	United Kingdom	HPV 6/11/16/18	Health care provider	100 years	I\$33,745
Kim and Goldie (2008)	United States	HPV 6/11/16/18	Societal	Lifetime	I\$35,894/I\$44,842
Kulasingam et al. (2008) ^a	United Kingdom	HPV 6/11/16/18	National Health System	Lifetime	I\$33,106
Szucs et al. (2008) ^a	Switzerland	HPV 6/11/16/18	Health care system	Lifetime	I\$15,761

CI = 95% confidence interval.

A análise do entusiasmo demonstrado pelos profissionais de algumas das disciplinas interessadas nestas práticas e suas sociedades admite diferentes perspectivas. Geralmente, é possível atribuí-lo a seu conhecimento específico sobre o problema, inclusive confundindo a avaliação dessa especificidade, pois em políticas populacionais costuma ser mais relevante o conhecimento epidemiológico e organizativo do que a competência em tipificação do genoma. Uma explicação alternativa possível considera a distância desses profissionais de um “agente perfeito”, que atende só às considerações dos pacientes, abstraindo seus benefícios particulares e interesses profissionais. Infelizmente, resulta difícil verificar essa hipótese, pois como demonstra outro trabalho a esse respeito, no caso da vacinação contra o HPV, a revelação dos conflitos de interesse é muito incomum nos documentos de recomendações das sociedades científicas. Destaca que a falta de informação é mais frequente (aproximadamente duas vezes) quando as recomendações são favoráveis à vacinação.

Trata-se, portanto, de um caso no “núcleo duro” da prevenção no qual a relevância da saúde e a conveniência epidemiológica estão longe de ser inequívocas, enquanto a eficiência econômica resulta até mais discutível. Mesmo assim, não é nem o único nem o mais controverso.

Também, nesse caso, tornam-se evidentes os problemas de falta de transparência sobre os conflitos de interesse.

2.2-Vacinação contra a “Gripe A”

A prevenção da chamada “Epidemia da Gripe A” de 2009 foi um importante questionamento das pressuposições epidemiológicas e econômicas; as decisões adotadas parecem guiadas por interesses raramente confessáveis, pela pressão irresponsável dos meios de formação de massa e pelas estratégias de risco mínimo (pessoal) inerentes à gestão pública. Lembremos que, no final de março de 2009, ocorreu no México o surto inicial de uma gripe considerada altamente mortal. Em junho, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou o estado de alerta máximo, nível 6, de pandemia pela gripe A (H1N1). Foram estimados milhões de mortos e centenas de milhares de internações em terapia intensivas. Chegou-se a calcular até 100.000 mortos para um país de 50 milhões de habitantes. Os meios de comunicação aumentaram o alarme com relatos apocalípticos.

A chamada “Epidemia da Gripe A” de 2009 questionou as suposições econômicas sobre as quais se supõe que essas decisões são adotadas, parecendo ter sido guiadas por interesses escassamente confessáveis, pela pressão irresponsável dos meios de formação de massas e pelas estratégias de risco mínimo (pessoal) inerentes à gestão pública

Houve uma grave confusão entre contágio e gravidade, tratando-se de uma gripe mais fraca que a gripe sazonal, benignidade que já foi demonstrada pela experiência do inverno austral. No entanto, foi dada menos atenção a esses fatos do que à retransmissão “em direto” pela mídia de cada caso de gripe A na Espanha, onde vinham falecendo cada dia mais pessoas de gripe sazonal do que nesse primeiro meio ano da gripe A. Também houve contínuas insinuações de situações hipotéticas - “talvez...” - pressagiando “ondas” de contágio, “possíveis mutações”, “crescente agressividade” etc. Foram promovidas, sem avaliação, estratégias de diagnóstico rápido, tratamento antiviral, prevenção com máscara e, principalmente, vacinação.

Na União Europeia foi dada a vacina contra a gripe A (H1N1) aproximadamente a 10% da população. Na Espanha, foram vacinadas 2 milhões de pessoas contra a gripe A (H1N1) e houve 271 casos de óbito (para 47 milhões de habitantes). Em junho de 2010, o Conselho Europeu publicou uma avaliação da resposta para a pandemia da gripe A (H1N1) extraordinariamente crítica com a OMS, os governos nacionais europeus e as indústrias farmacêuticas, devido a seu alarmismo e falta de transparência e às graves consequências na credibilidade das instituições.

As vacinas contra a gripe sazonal e contra a gripe A (H1N1) foram populacionalmente ineficientes e, como todas as vacinas,

tiveram efeitos adversos, sendo alguns graves. Os efeitos adversos gerais foram seguidos por “declaração espontânea”, que produziu muito menos notificações do que as reais (322 vezes menos para efeitos adversos leves e 37 vezes menos para efeitos adversos graves). Como de costume, houve resultados parciais de sucesso da vacina contra a gripe A (H1N1), assim como dos antivirais, mas sem exames clínicos no longo prazo nem revisões sistemáticas que os respaldassem. Em setembro de 2009, no hemisfério boreal, foi utilizada essa vacina contra a gripe sazonal, sabendo-se pela prévia experiência austral até que ponto era ineficiente, devido à sua composição, e com dúvidas a respeito de que piorasse a resposta à própria gripe A (H1N1) pandêmica.

As conclusões sobre ambos os casos propostos estão longe de ser inequívocas, e a consideração do desenvolvimento dos fatos admite múltiplos relatos alternativos. No entanto, o ensinamento que resulta deles é evidente: Não há certeza de que sempre seja melhor prevenir do que talvez ter que curar.

3- Triagens - detecção precoce

3.1 Definição e características.

O fato de que as triagens deveriam funcionar não significa que realmente funcionem. Na década de 1960, os profissionais da saúde pública foram seduzidos pelo conceito do diagnóstico precoce: realizar controles periódicos de saúde para identificar e tratar a tempo as doenças. Parecia tão óbvio que ia funcionar que as iniciativas desse tipo começaram a surgir nos EUA e no Reino Unido. O Ministério da Saúde britânico realizou entre 1967 e 1976 um teste para avaliar os benefícios da triagem multifásica de adultos de meia idade. Aproximadamente, 7.000 participantes foram escolhidos aleatoriamente para realizarem dois checkups a cada dois anos ou nenhum. Não foram achadas diferenças significativas entre os dois grupos quanto à morbidade, hospitalizações, licenças médicas ou mortalidade. O único resultado identificado foi o aumento dos custos do atendimento da saúde - aproximadamente 142 milhões de libras, em 1976, para verificar o conjunto da população de meia idade.

Ao passar da prevenção primária à prevenção secundária ou detecção precoce, costuma-se assumir que a identificação precoce da doença resulta inequivocamente desejável mas, como veremos, no mundo real este nem sempre é o caso, e por isso essa suposição não deve ser validada previamente.

Segundo a sua definição mais comum, as provas de triagem são realizadas para identificar a presença de uma doença ou de um fator de risco, geralmente entre pessoas assintomáticas, confiando em detectá-las a tempo, permitindo o tratamento precoce. Essas formas de detecção são amplamente utilizadas como parte dos exames periódicos de saúde, assim como no marco de programas específicos de saúde pública. Os exemplos de testes de detecção precoce são tão variados que incluem desde análise de sangue para detectar envenenamento por chumbo em crianças pequenas, até a medição da pressão arterial para detectar hipertensão, passando pela mamografia periódica para detectar câncer de mama ou a colonoscopia para detectar câncer de cólon.

Idealmente as triagens são realizadas para identificar a presença de uma doença ou de um fator de risco, geralmente entre pessoas assintomáticas, no intuito de detectá-los a tempo para iniciar um tratamento precoce.

Os princípios básicos em que se apoiam as estratégias de triagem mudaram pouco desde a publicação da OMS do texto de referência.

Tabela 2- PRINCÍPIOS E PRÁTICA DA TRIAGEM DE DOENÇAS (1968)

Os critérios que orientam a escolha e aplicação de uma triagem adequada incluem

- (a) A condição clínica deve ser suficientemente comum para justificar a procura dos fatores de risco ou fases latentes, visto que a detecção de doenças raras em excesso pode resultar em uma relação custo-benefício inaceitável,
- (b) as taxas de morbidade ou a mortalidade (a carga de sofrimento) da condição considerada em ausência do tratamento precoce deve ser considerável;
- (c) devem existir estratégias eficazes de resolução que resultem mais benéficas quando são aplicadas na fase inicial do que na sintomática,
- (d) o teste de detecção deve ser aceitável para a população e adequado para sua aplicação geral de forma rotineira (simples, barato e seguro)

Dentre os muitos outros critérios que poderiam ser acrescentados destacam-se a manutenção da exatidão do teste no tempo e na ausência da relação entre a pretendida detecção precoce e a produção de efeitos adversos.

Para poder avaliar em que medida esses princípios são aplicados, vamos recorrer novamente a dois exemplos bastante conhecidos porque aparecem frequentemente nas publicações de informação geral.

3.2 Triagem de próstata

No último quinquênio, a triagem de câncer de próstata foi introduzida entre as medidas de prevenção consideradas “de bom senso”, apesar da reiterada constatação de sua escassa ou nula incidência sobre a mortalidade e os importantes e indesejáveis efeitos adversos associados à cascata diagnóstica. A relativa generalização contrasta com a que, até pouco tempo atrás, era a última recomendação da USPSTF. Essa declaração concluía que o conhecimento disponível resulta insuficiente para medir o equilíbrio entre benefícios e danos entre homens com menos de 75 anos, emitindo uma pacata recomendação (Grau D) de não fazer triagem em homens com idade superior a essa.

Diferentes estudos demonstraram que no grupo no qual é feita a

Depois de um acompanhamento mínimo de 12 anos, entre homens com câncer de próstata detectados com o teste inicial do PSA, a prostatectomia radical não reduziu significativamente, nem a mortalidade por esse câncer, nem por todas as causas em comparação com o grupo de observação¹⁵.

triagem detecta-se, logicamente, uma maior proporção de casos rotulados como câncer de próstata, mas muitos desses casos são de pacientes "super diagnosticados", que provavelmente teriam continuado assintomáticos e cujo câncer seria diagnosticado, sem maior risco de mortalidade, depois de alguns anos, ou nunca teria chegado a ser diagnosticado por ser clinicamente irrelevante.

O câncer de próstata parece apresentar variedades biológicas que não podemos diferenciar, sendo provável que muitos homens nos quais poderia ser detectado um câncer por triagem (por exemplo, com um antígeno prostático específico-PSA) nunca desenvolverão sintomas nem sofrerão a doença; sendo assim, na ausência da triagem não seriam diagnosticados sem sofrer por isso nenhum dano. De fato, sua detecção e tratamento podem ser totalmente prejudiciais, visto que a cascata terapêutica que desencadeia se traduz em importantes proporções de efeitos adversos (impotência, incontinência) sem benefícios. Apesar disso, a tendência em ver pregos em todo lugar quando temos um martelo nas mãos se traduz na contínua busca de indicações para a utilização de testes com tão inadequadas propriedades preditivas como a PSA, contribuindo para aumentar a incerteza sobre a conveniência de intervir.

Enquanto isso, a incorporação da nova evidência leva a concluir que essa não apoia o uso rotineiro da triagem para o câncer de próstata mediante PSA, com ou sem toque retal digital. Consequentemente, a atualização em 2011 da USPTF concorda em que os dados de recentes pesquisas de elevada qualidade só permitem afirmar que, depois de 10 anos, a revisão baseada em PSA está associada com a identificação de casos adicionais de câncer de próstata, mas com uma escassa ou nula redução da mortalidade específica.

Finalmente - por enquanto -, em maio de 2012, à espera de uma reformulação completa, a *US Preventive Services Task Force* publicou, de forma escandalosa, uma recomendação contra a triagem com o PSA: "**Existem benefícios potenciais muito pequenos e significativos danos potenciais. Incentivamos os clínicos a considerarem a evidência e não fazer triagem em pacientes com o teste PSA a menos que o indivíduo entenda o que se conhece sobre isso e decida, pessoalmente, que até mesmo uma pequena**

possibilidade de benefício compensa o risco conhecido de dano". (<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/prostatecancerscreening.htm>)

Na Espanha, felizmente, a maioria das Comunidades Autônomas não realizou nenhuma recomendação relativa a favorecer ou não a triagem do câncer de próstata e, nas três únicas Comunidades com alguma recomendação, esta é no sentido de não realizar a triagem populacional. Por sua vez, a estratégia em câncer do SNS assinala que "é preciso ressaltar o fato de que cada vez mais frequentemente está sendo realizado esse teste (PSA) sem nenhuma indicação; por isso recomenda-se informar aos profissionais da saúde e à população sobre o estado da evidência científica a esse respeito", embora não pareça que essa parte de tão prezado documento tenha sido suficientemente atendida.

3.3- A detecção precoce do câncer de mama

A prática sistemática de mamografias para detectar o câncer de mama tem sido avaliada em um bom número de países diferentes. Um dos primeiros estudos randomizados realizados para determinar sua eficácia foi o Plano de Seguro de Saúde (HIP) em Nova Iorque, um ensaio em grande escala, do qual 62.000 mulheres entre 50-64 anos membros desse plano foram convidadas a participar na década de 1960. A essas aproximadamente 31.000 mulheres do grupo de intervenção foi oferecida uma mamografia inicial seguida de três exames adicionais em intervalos anuais. Outras 31.000 mulheres foram designadas aleatoriamente para o grupo controle e não lhes foi oferecido o programa. Depois de 18 anos de acompanhamento, a mortalidade por câncer de mama foi 23% menor no grupo de detecção. Esses promissores primeiros resultados foram a base para considerar a mamografia como uma valiosa ferramenta, particularmente para mulheres entre 50 e 64 anos.

No entanto, apesar de ser o carro chefe das triagens da população, ainda há assuntos polêmicos por resolver a respeito da triagem do câncer de mama. Basicamente, os resultados da maioria dos estudos não demonstraram um benefício marcante da detecção em mulheres com menos de 50 anos e houve importantes críticas tanto sobre a realização dos estudos como da interpretação dos resultados. A mais recente evidência descritiva mostra que

Existem benefícios potenciais muito pequenos e significativos danos potenciais. Incentivamos os clínicos a considerarem a evidência e não fazerem a triagem de pacientes com o teste PSA a menos que o indivíduo compreenda o que se conhece sobre ela e decida pessoalmente que até mesmo uma pequena possibilidade de benefício compensa o risco conhecido de dano (USPSTF 2012)

Recentemente, assistimos a um esclarecedor debate sobre a extensão dessa triagem. Uma polêmica foi desencadeada a partir das recomendações da US Preventive Services Task Force (USPSTF) contra a triagem mamográfica rotineira de mulheres entre 40 e 50 anos e a consequente oposição militante de diferentes lobbies favoráveis a uma prática órfã de apoio científica.

houve uma queda persistente entre as mulheres por câncer de mama em uma série de países, embora as razões dessa queda tenham sido objeto de um acalorado debate, enquanto o desenvolvimento de melhores tratamentos –principalmente os avanços na quimioterapia - e a melhor escolha da abordagem de casos desempenharam um importante papel cuja magnitude é motivo de disputa.

Mesmo assumindo isso, recentemente assistimos a um esclarecedor debate sobre a extensão da triagem às mulheres de 40 a 50 anos. Uma polêmica desencadeada a partir das recomendações - novamente - da *US Preventive Services Task Force (USPSTF)*, em 2009, contra a triagem mamográfica rotineira de mulheres entre os 40 e 50 anos, e a consequente oposição militante de diferentes lobbies favoráveis a uma prática órfã de apoio científico. Consequentemente, multiplicou-se o número de publicações que revisam as bases dessa estratégia, questionando muitos dos benefícios classicamente atribuídos a esse tipo de procedimentos preventivos.

Assim, em uma recente reavaliação do programa sueco de triagem, os autores apresentam resultados muito positivos, mas isso não acontece se falarmos do risco absoluto, que cai 1,7 por mil (o risco de falecer aos 29 anos passa de 6,1 para 4,7 por mil). Em outras palavras, o risco de não morrer de câncer de mama diagnosticado durante os sete anos do teste clínico passa de 99,53% para 99,39%. Por outro lado, os 42 anos “salvos” (em expressão literal dos autores, como “mortes evitadas”) são apenas 12 dias por mulher, após 29 anos. É preciso não esquecer que até mesmo os manuais acadêmicos ensinam que “a maioria dos estudos sobre triagem mamográfica demonstrou que ela alcança um valor preditivo positivo na faixa de apenas 10%-20% para mulheres entre os 50 e 69 anos. Isso não é obstáculo para afirmar que, “ considera-se que a redução da mortalidade por câncer de mama associada à detecção em mulheres com mais de 50 anos compensa as consequências da grande quantidade de falsos positivos que inevitavelmente resultam desse fato”.

Mais recentemente, as estimativas do Welch e Frankel indicam que, se considerarmos os números menos otimistas e globais, aqueles que parecem mais verossímeis, a probabilidade de evitar a morte por câncer de mama após o seu diagnóstico por triagem é sempre menor que 10%, geralmente por volta de 5%.

Isto é, 95% dos cânceres diagnosticados por triagem nunca teriam provocado a morte. A publicação desse trabalho também recebeu uma furiosa desqualificação pelo *American College of Radiologists* (<<http://www.acr.org/HomePageCategories/News/ACRNewsCenter/ACR-Statement-on-Welch-and-Frankel.aspx>>), na qual a reiteração do mantra “salva vidas” substituiu qualquer reflexão sobre equilíbrios, eficiência ou danos.

Tais estratégias retóricas apelando à guerra e à sobrevivência substituem, cada dia mais, os necessários debates científicos. Mas, por mais pueris que possam parecer, resultam terrivelmente eficazes. Como disse Juan Gervas, os pacientes “sobreviventes a um câncer” são uma legião. Nos EUA chegam a 4% da população (12 milhões de pessoas). Esse exército é uma formidável potência de propaganda, com a narração de sua “luta contra o câncer”. Os médicos, além disso, justificam quase qualquer dano (mastectomia, impotência sexual, incontinência urinária, infecções e outros) na mesma “batalha contra o câncer”. Mas muitos dos cânceres diagnosticados e eliminados pela triagem nunca teriam matado os pacientes, e inclusive muitos retornam e desaparecem espontaneamente, como no caso do câncer de mama.

Definitivamente, parece razoável afirmar que se a triagem do câncer de mama fosse um medicamento, já teria sido retirado do mercado. Ou pelo menos suas indicações teriam sido revisadas.

Se considerarmos os números que parecem mais verossímeis, os menos otimistas e globais, a probabilidade de evitar o óbito por câncer de mama após o seu diagnóstico por triagem é sempre inferior a 10%, geralmente por volta de 5%. Isto é, 95% dos cânceres diagnosticados por triagem nunca teriam provocado o óbito.

4-Programas preventivos e detecção oportuna

Os programas de saúde, em suas múltiplas e diversas encarnações para enfrentar problemas idênticos, desfrutam de menor respaldo científico, embora distribuído de forma heterogênea.

É comum criticar estratégias como os diversos “programas da criança saudável” que, em sua época, serviram para ocupar uma população de profissionais de pediatria com crescentes diminuições de demanda espontânea. Também elogiar a imensa carga para tentar cumprir todas as recomendações preventivas dos PAPPS (Programa de Atividades Preventivas e de Promoção da Saúde promovido pela SEMFyC).

Este não é o lugar adequado para focarmos em nenhum desses

alvos fáceis; portanto, devido a isso, bastará repassar os fundamentos que apoiam as práticas preventivas mais prevalentes e o conhecimento gerado sobre a medicalização de fatores de risco ou condições discutivelmente nosológicas. Para isso, recomenda-se uma leitura do artigo citado. A revisão realizada permitirá comprovar que uma boa parte das intervenções farmacológicas preventivas recomendadas na prática clínica habitual carece de uma justificativa sólida do ponto de vista dos testes. Essa circunstância adquire maior importância quando se assume que qualquer intervenção preventiva em pessoas saudáveis terá de cumprir três condições básicas: que tenha demonstrado claramente a sua eficácia, que o tamanho do efeito a torna rentável clínica e socialmente, e que tenha mostrado um claro balanço benefício/risco. Uma olhada na tabela proposta no artigo a respeito da prevenção cardiovascular deveria estimular o interesse por ampliar essa matéria.

TABELA 3 - Classificação de intervenções preventivas em função dos três procedimentos operacionais de medicalização da prevenção.

<p>Definição de doença ou de fator de risco. Dispõe de justificativa baseada na evidência para...</p> <p>...tratar com fármacos o pré-diabetes?</p> <p>...tratar com fármacos a pressão arterial normal alta?</p> <p>...decidir intervenções em função da estimativa do risco cardiovascular com tabelas?</p> <p>...utilizar as tabelas de SCORE em lugar das tabelas REGICOR?</p> <p>...considerar o diabetes como um equivalente de risco coronário?</p> <p>Critérios de intervenção. Dispõe de justificativa baseada na evidência para...</p> <p>...utilizar estatinas em: população em geral, mulheres, idosos, hipertensos e diabéticos sem ECV?</p> <p>...antiagregar em pessoas saudáveis de alto risco cardiovascular ou em diabéticos?</p> <p>Objetivos terapêuticos. Dispõe de justificativa baseada na evidência para...</p> <p>...colocar P por baixo de 140/90 mm Hg na população geral?</p> <p>...colocar P por baixo de 130/80 mm Hg em diabéticos?</p> <p>...colocar c-LDL por baixo de 130 mg/dl em prevenção primária?</p> <p>...colocar c-LDL por baixo de 100 mg/dl e até mesmo 70-80 mg/dl em prevenção secundária?</p> <p>...colocar HbA1c debaixo de 7%?</p>
--

Conclusões tentativas

Existe um conjunto básico de serviços de prevenção que tem se mostrado eficaz. Poucos discutem que uma população experimental um melhor estado de saúde quando as pessoas deixam de fumar, perdem peso, fazem exercício e consomem uma dieta saudável. No entanto, para os serviços clínicos preventivos (por exemplo, vacinas, testes de detecção ou programas oportunos) são menos os serviços essenciais que podem ser considerados eficazes aplicando padrões científicos rígidos.

Geralmente, as declarações sobre a potencial economia de custos da prevenção são uma extrapolação. Os estudos concluíram que a prevenção de doenças em alguns casos pode economizar dinheiro, mas, em outros casos, pode acrescentar custos para o cuidado da saúde (inclusive sem melhorar o bem-estar dos afetados). Por exemplo, quando os custos das triagens superam a economia do tratamento a evitar em casos em que apenas uma fração muito pequena da população sofreria a doença na ausência de medidas preventivas.

A revisão dos métodos e resultados das avaliações econômicas de triagens não contribui com conclusões generalizadas sobre o interesse desses programas. Cada triagem deve ser avaliada em função de seus méritos e condições de aplicação particulares, não existindo nenhuma tendência sistemática que indique que esses programas são mais ou menos custo-efetivos que outras alternativas de prevenção ou tratamento.

O fato de que uma determinada medida preventiva apresente uma boa ou má relação custo-benefício depende de fatores tais como a adequada escolha da população alvo. No caso da triagem, a eficácia também depende de sua frequência (as triagens mais frequentes podem oferecer maiores benefícios, mas resultar menos eficientes). Em terceiro lugar, como é o caso das medidas de prevenção, os tratamentos podem ser relativamente eficientes ou ineficientes, o que não é claro y patente na hora de implantar ou manter uma estratégia de diagnóstico precoce de patologias sem um tratamento aceitável.

Não é adequado destinar os valiosos recursos que alguns programas preventivos consomem para abordar proporções mínimas de potenciais patologias que talvez possam resultar em

graves implicações, eles podem ser utilizados em alternativas mais eficazes. É isso com base em um fervor insuficientemente justificado, tanto do ponto de vista do benefício social quanto na probabilidade de ganho individual. Esse elevado custo de oportunidade, embora sempre seja importante, adquire maior relevância em tempos de crise, nos quais a eterna limitação dos recursos disponíveis torna-se mais visível.

Pelo menos no passado, os programas de triagem foram realizados em função de testes de avaliação inadequada. Uma implementação demasiado entusiasta deu lugar à institucionalização de programas ineficientes. Essa tendência a colocá-los em prática com muita rapidez pode ser explicada por um modelo econômico simples de incentivos. Infelizmente, uma vez que os programas são estabelecidos resulta ainda mais difícil avaliar a sua justificativa econômica. referências bibliográficas

Referências bibliográficas

- 1 Márquez-Calderón S Los efectos negativos de las intervenciones preventivas basadas en el individuo. *Gac Sanit.* 2008;22(Supl 1):205-15 http://www.actasanitaria.com/fileset/doc_43931_FICHERO_NOTICIA_1176.pdf
- 2 Berg AO, Allan JD. Introducing the Third U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med.* 2001;20:3-4
- 3 Gérvas, J, Pérez Fernández, M. *Cómo ejercer una Medicina Armónica: claves para una práctica clínica clemente, segura y sensata.* Docu-ENS 2012. Módulo de Salud Pública y Administración Sanitaria
- 4 Kuehle T, Sghedoni D, Visentin G, Gérvas J, Jamoule M. Prevención cuaternaria, actividad del médico general. *PrimaryCare.* 2010; 10(18):350-4 <http://www.equipocesca.org/wp-content/uploads/2010/11/quaternart-prev-espanol-2010-final.pdf>
- 5 Repullo JR, Segura A. El contexto de la salud pública y la ética. En: Andreu Segura (Editor). *Maleficencia en los programas de prevención.* Cuadernos de la Fundación Victor Grifols i Lucas Nº 24. Barcelona 2010. Disponible en: http://www.fundaciongrifols.org/collage/images/potter/tempFiles/potterTmpFile_uuid_247811/cuaderno24.pdf
- 6 Puig-Junoy J, Lopez-Valcarcel BG. Economic evaluations of massive HPV vaccination: within-study and between study variations in incremental cost per QALY gained. *Prev Med.* 2009 May;48(5):444-8. Epub 2009 Feb 14. Accesible en: <http://www.econ.upf.edu/~puig/publicacions/Any2009/YPMED2561.pdf>
- 7 Marquez-Calderon S, Lopez-Valcarcel BG, Segura A. Medical societies' recommendations for immunization with Human Papillomavirus vaccine and disclosure of conflicts of interests. *Prev Med.* 2009 May;48(5):449-53
- 8 Flynn P. European Council. The handling of the H1N1 pandemic: more transparency needed. Resolution 1749 (2010).
- 9 Carvajal A et al. Adverse events associated with pandemic influenza vaccines: comparison of the results of a followup study with those coming from spontaneous reporting. *Vaccines.* 2011;29:519-22.

10 Castilla J et al. Effectiveness of trivalent seasonal and monovalent influenza A(H1N1)2009 vaccines in population with major chronic conditions of Navarre, Spain: 2010/11 mid-season analysis. *Euro Surveill.* 2011;16(7):pii=19799. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19799>

11 Larrauri A et al. Influenza pandemic (H1N1) 2009 activity during summer 2009. Effectiveness of the 2008-2009 trivalent vaccine against pandemic influenza in Spain. *Gac Sanit.* 2011;25:238. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv25n1/original4.pdf>

12 Wallace RB. Screening. En: Lester Breslow Ed.. *Encyclopedia of Public Health.* Macmillan Reference, New York 2002.

13 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Rep.* 34, 1968. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf

14 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008 Aug 5;149(3):185-91.

15 Wilt T, Brawer M, Jones K, Barry M for the Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367;3: 203-13

16 Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuburger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, Dahm P. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010 Sep 14;341:c4543. doi: 10.1136/bmj.c4543.

17 Lin K, Croswell JM, Koenig H, Lam C, Maltz A. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 90. AHRQ Publication No. 12-05160-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; October 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82303/pdf/TOC.pdf>

18 Castells X, Sala M, Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y

Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01. Madrid 2007 <http://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/AATRM200601.pdf>

19 MSC. Estrategia en cáncer del SNS. MSC, Madrid 2006. Disponible <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/estratcancersns.pdf>

20 Shapiro, S., Venet, W., Strax, P., Venet, L. Roeser, R. Selection, follow-up, and analysis in the Health Insurance Plan Study: a randomized trial with breast cancer screening. National Cancer Institute Monograph, 1985 67: 65-74

21 US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: recom-mendation statement. Ann Intern Med. 2009;151(10):716-726. Disponible en. <http://www.annals.org/content/151/10/716.full.pdf>

22 Gérvas J. De la investigación a la toma de decisiones. Interpretaciones sobre el ensayo del cribado del cáncer de mama "Swedish Two-County" Comentario sobre Tabár L, Vitak B, Chen TH et al. Swedish Two-County Trial. Impact of mammography screening in breast cancer mortality during 3 decades. Radiology. 2011;260:658-63.) GESTIÓN CLÍNICA Y SANITARIA • 2011; 13: 31

23 Webb P, Bain C, Pirozzo S. Essential epidemiology : an introduction for students and health professionals. Oxfors University Press , 2005

24 Welch HG, Brittney A. Frankel. Likelihood that a women with screen-detected breast cancer has had her "life saved" by that screening. Arch Intern Med. 2011;171(22):2043-6

25 Wilt JJ, Partin MR. Screening. Simple messages...sometimes. Arch Intern Med. 2011;doi:10.1001/archinternmed.2011.509

26 Zahl PH, Gotzsche PC, Maehlen J. Natural history of breast cancer detected in the Swedish mammography screening programme: a cohort study. Lancet Oncol. 2011;12:1118-24

27 Gotzsche PC. Time to stop mammography screening? CMAJ 2011. DOI:10.1503/cmaj.111721

28 García FM, Montero MJ, Merino A, Sanz R, Maderuelo JA. Las cifras mágicas en la prevención farmacológica de la enfermedad cardiovascular y de fracturas. Una valoración crítica. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 2009, 17, 4. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+17/BIT+17+4.htm

29 Butler JR. Economic evaluations of screening programs: a review of methods and results. Clin Chim Acta. 2002 Jan;315(1-2):31-40

30 Whynes DK. Economics of cancer screening programs. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2004 Feb;4(1):61-9. Disponible en : <http://www.expert-reviews.com/doi/pdfplus/10.1586/14737167.4.1.61>