

# SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DA MAMA: QUANDO E COMO ORIENTAR?

## ROUTINE FOLLOW UP OF BREAST CANCER PATIENTS: WHEN AND HOW TO ORIENTATE

Sérgio Luiz FARIA<sup>1</sup>  
Luiz Henrique da Silva LEME<sup>2</sup>  
Júlio Cesar Narciso GOMES<sup>2</sup>

### RESUMO

*A necessidade e a forma de seguimento de pacientes com câncer da mama é assunto controverso. Há enorme variação, entre profissionais, sobre quais exames solicitar e periodicidade das consultas. Alguns procedimentos, hoje feitos de rotina, não têm o suporte da evidência científica. Do ponto de vista de controle loco-regional, orientar a paciente para auto-exame das mamas e consultas a cada 4 a 6 meses com mamografia anual, formam um conjunto de orientações bastante consensual e eficiente. O aspecto menos definido refere-se à pesquisa, de rotina, de metástases hematogênicas em pacientes assintomáticas e tratadas com intenção curativa. Este assunto tem sido recentemente discutido com opiniões bem antagônicas. Aparentemente a solicitação de vários exames de laboratório e radiológicos, de rotina, possibilita fazer diagnóstico de falha a distância um pouco mais precocemente, mas não há evidências que isso mude a sobrevida global. Pelo enorme número de pacientes, a solicitação de exames de rotina tem um alto custo. Além disso, em geral, estes exames deixam as pessoas ansiosas. Pelo menos dois estudos prospectivos e randomizados europeus, comparando a sobrevida de pacientes assintomáticas seguidas com exames usuais de rotina, versus seguimento mais orientado por queixas, mostram igualdade de sobrevida. O mesmo cabe para os atuais marcadores inespecíficos. Para pacientes que não participam de estudos prospectivos, o que significa a maioria dos casos, seguimento com exame clínico e solicitação de exames basicamente quando os sintomas exigirem, é uma boa alternativa quando se considera custo/benefício.*

**Unitermos:** neoplasias mamárias, seguimentos.

### ABSTRACT

*The necessity and the method of follow-up of breast cancer patients is a controversial issue. There are divergences among professionals about which exams should be asked and periodicity of consultations. Some routine procedures adopted nowadays do not have support of scientific evidence. From the point of view of regional control, to orientate the patient to do breast self-exam and consultations each 4 to 6 months with annual mammography is a consensual and efficient procedure. The less defined aspect*

---

<sup>(1)</sup> Disciplina Oncologia, Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Campus II, 13050-900, Campinas, SP, Brasil; Hospital Municipal Dr. Mário Gatti. Correspondência para/Correspondence to: S.L.FARIA. E-mail: slf@puc-campinas.br

<sup>(2)</sup> Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Campus II, 13050-900, Campinas, SP, Brasil.

*refers to routine research of hematogenous metastases in patients with no symptoms. This subject has been discussed with antagonistic opinions. The request of several routine laboratorial and radiological exams produces a high cost, stresses out the patients, and there is no evidence of survival improvement. At least two prospective European studies comparing survival of patients with no symptoms who underwent routine exams versus follow-up oriented by complaints showed equal survival. For patients who do not participate in prospective studies, which represent the majority of the cases, follow-up with clinical examination and request of exams when symptoms demand is a good alternative when considering cost/benefit.*

**Keywords:** neoplasms, follow up studies.

## INTRODUÇÃO

Um aspecto prático importante, mas cujas orientações têm sido vagas, é sobre como seguir pacientes com câncer da mama após tratamento curativo do tumor primário. Qualquer câncer pode recidivar, local-regionalmente ou a distância, meses ou anos após o tratamento primário. Isto ocorre quando células tumorais malignas são deixadas viáveis ao redor do tumor primário, ou levadas pelos vasos linfáticos, ou pelo sangue para outros sítios. Em geral, um nódulo tumoral precisa ter cerca de 1 cm de diâmetro para ser detectado clinicamente ou pela maioria dos exames radiológicos disponíveis. Tal tumor, de 1 cm de diâmetro, contém cerca de um bilhão de células. Teoricamente, se uma única célula viável começar a crescer, serão necessárias cerca de 40 duplicações para que esta célula vire um tumor clinicamente detectável, com cerca de 1 cm de diâmetro. Se cada duplicação celular demorar alguns dias é fácil compreender porque metástases a distância ou recidivas locais podem aparecer meses ou anos após o tratamento primário<sup>5</sup>.

O câncer da mama tem pelo menos duas características que são importantes em relação ao assunto seguimento: 1) é o câncer mais comum na mulher, inclusive no Brasil<sup>6</sup>, e isto pode ter como consequência congestionamentos em consultas médicas e altos custos com exames pós-terapia; 2) o câncer da mama com metástase hematogênica não tem cura, mas o diagnóstico precoce pode ser curável<sup>22</sup>. A forma de seguimento (quais exames pedir e de quanto em quanto tempo) varia de maneira diametralmente oposta entre médicos<sup>34,38</sup>. Existe padronização nos casos que participam de estudos prospectivos e randomizados, que são a minoria mesmo em países desenvolvidos, mas quase nenhuma nos casos que são tratados fora destes estudos. Sendo esta a regra para a maior parte dos casos de câncer da mama no Brasil. Associações médicas importantes como a *American Society of Clinical Oncologists* (ASCO) atualmente recomendam que o seguimento seja limitado a exame físico e mamografia anual<sup>4</sup>. A frequência de seguimento e exames apropriados para estes casos permanecem controversos<sup>4,16</sup>.

Considerando estes fatos, é objetivo deste texto discutir como e quando pode ser feito o seguimento de pacientes com câncer da mama após tratamento curativo, baseado na pouca informação disponível na literatura.

## Objetivos do seguimento

Entre inúmeros importantes objetivos no seguimento de pacientes com câncer da mama estadiadas como I, II e III, após terapia curativa primária, os mais importantes têm sido realizar um diagnóstico precoce: 1) de uma recidiva local ou um novo tumor na mama e, 2) de uma disseminação metastática a distância.

1. Recidiva local ou novo tumor primário: Pacientes que já tiveram um câncer da mama têm risco maior que a população geral de ter um segundo câncer e deveriam seguir a recomendação usual de fazer uma mamografia anual<sup>16</sup>. Se estas mamografias forem bem feitas e avaliadas por especialistas treinados, diagnósticos precoces serão feitos com maior frequência<sup>22</sup>. Mamografias e outros exames com intervalo menor que um ano não têm se mostrado úteis<sup>24</sup>. Nos casos de câncer da mama tratados de forma conservadora, estudos mostram que 10% a 20% das pacientes terão recidiva local na mama em 10 anos após cirurgia e radioterapia local<sup>1,3,26,37</sup>. Pacientes com este tipo de recidiva local, após o tratamento conservador, podem ter longa sobrevida após terapia apropriada, por exemplo, a mastectomia<sup>2,19</sup>. Nove a 25% destes casos terão metástases a distância ou doença local extensa na época da recidiva, com pequena chance de cura<sup>3,19</sup>. A orientação de órgãos como a *American Society of Clinical Oncology*<sup>4</sup> (ASCO) ou *National Comprehensive Cancer Network*<sup>28</sup> (NCCN) é que se faça uma mamografia anual, mas o aspecto mais importante ainda é o exame clínico a cada 4 a 6 meses e o auto exame mensal feito pela própria paciente após orientação apropriada<sup>4,28</sup>.

As recidivas locais após mastectomias radicais, com ou sem radioterapia pós-cirurgia, são mais raras (da ordem de 3% a 5%) e o seu prognóstico não é tão bom quanto o das recidivas locais após tratamento conservador, cuja taxa varia de 8% a 15%<sup>1,20,35</sup>.

2. Disseminação metastática assintomática: Com o objetivo de identificar precocemente uma eventual falha tumoral à distância nos sítios mais comuns, vários exames têm sido solicitados de rotina, mesmo sem nenhuma queixa da paciente. Não há padronização sobre esta orientação e hoje é tópico de controvérsia. Seguimentos cheios de exames radiológicos e laboratoriais demoram, custam caro, podem provocar ansiedade desnecessária e não está provado seu valor na sobrevida final. Há evidências, de estudos randomizados, que seguimentos periódicos com cintilografia do esqueleto, raios X de tórax, ultra-som hepático e testes sanguíneos não melhoram a sobrevida nem a qualidade de vida quando comparado com seguimentos que só fazem exame físico<sup>16,33</sup>.

É preciso considerar que nem todo exame é feito com a mesma qualidade no Brasil<sup>10</sup>, muitos exames têm uma especificidade baixa<sup>13,30</sup> e, na última década, tem sido cada vez mais questionada a relação custo-benefício desta política<sup>8,30</sup>. Emocionalmente, toda vez que pacientes fazem exames de seguimento, a grande maioria passa uma considerável dose de ansiedade e nervosismo<sup>17</sup>.

Estes aspectos levantaram a proposta de rever os méritos dos métodos de avaliação mais comuns no seguimento de pacientes com câncer da mama após tratamento curativo e que estejam assintomáticas.

## História e exame físico

Apesar da tecnologia disponível para detectar doença recorrente, a história e exame físico ainda continuam ser os mais importantes, simples, baratos e eficientes métodos de detecção, confirma seus valores na faixa entre 65% e 85% dos casos<sup>21,33</sup>. Para tanto é importante que a paciente seja seguida por um médico que saiba ser capaz de suspeitar e identificar recorrência precoce. Vários casos de câncer da mama recidivados, por falta de orientação, passaram por neurologistas, ortopedistas, reumatologistas e outros profissionais que não conseguiram, num primeiro momento, fazer o diagnóstico de metástase, e que seria diagnosticado facilmente por um médico com conhecimento da história natural da doença. Sintomas e sinais devem justificar a solicitação de exames específicos. A extensa avaliação radiológica e de laboratório, feita de rotina em pacientes assintomáticos, consegue detectar doença metastática em um número muito pequeno de pacientes.

## Raios X de tórax

Cerca de 25% dos casos de câncer da mama tem como primeira apresentação de metástase um sítio torácico. Os raios X de tórax de rotina, apesar de eficiente nesta detecção, não tem mostrado qualquer impacto favorável ou melhorado a sobrevida total<sup>8</sup>.

Na Tabela 1 mostra um resumo de um estudo prospectivo feito na Itália com mais de 1 200 pacientes com câncer da mama. Metade fez exames clínicos laboratoriais e radiológicos de rotina, mesmo assintomáticas; a outra metade foi seguida apenas clinicamente e exames foram feitos somente quando necessário. Apesar do diagnóstico precoce maior obtido no grupo que fez exames periódicos, a sobrevida foi exatamente a mesma, confirmando dados que estudos retrospectivos já vinham apontando<sup>33</sup>.

**Tabela 1.** Impacto do seguimento clínico radiológico periódico, para detecção precoce de metástase de câncer de mama em pacientes assintomáticas, comparadas com pacientes cujos exames foram solicitados quando houve queixa<sup>33</sup>.

Recidivas detectadas	Grupo submetido a exames (n=622)	Grupo controle (n=621)
Ossos	84,0	53,0
Pulmão e pleura	28,0	18,0
Outros sítios	52,0	54,0
Sobrevida em 5 anos (%)	80,9	80,2

## Cintilografias do esqueleto

A cintilografia do esqueleto é considerada um exame útil mas com alto índice de falso positivo, podendo chegar a 22%. Problemas como osteoporose, artrites, traumas ou agressões actínicas podem alterar o exame. Não deveria ser solicitado de rotina, mas apenas quando houvesse sintomas ou anormalidades laboratoriais. O índice de positividade em pacientes com câncer da mama assintomáticos é da ordem de 1%<sup>14,27,32,33</sup>.

## Ultra-som do abdome para metástase hepática

O índice de detecção de metástase hepática em pacientes com exames de função normal e assintomático é baixíssimo (<5%). Não tem sido mostrado nenhum ganho em sobrevida na detecção precoce de metástase abdominal em câncer da mama. Por isto não se recomendam exames abdominais periódicos no seguimento destas pacientes quando assintomáticas<sup>14,23,33</sup>.

## Exames de laboratório

Segundo Galindo & Buzdar (1994)<sup>14</sup> do grupo de mama do MD Anderson Hospital no Texas.

*“Nenhum verdadeiro exame bioquímico tem ganho aceitação como indicador de recorrências em câncer da mama, embora esses testes sejam comumente solicitados”.*

Hemograma e plaquetas não oferecem na prática qualquer informação em relação à situação do câncer, depois de terminado todos os tratamentos adjuvantes. Seria excepcional diagnosticar algum envolvimento de medula óssea por estes exames<sup>25</sup>.

Marcadores tumorais são a forma ideal de monitorar câncer e vários têm sido estudados para câncer da mama<sup>9,13,31</sup>. Um marcador largamente usado e considerado o mais sensível para câncer da mama é o CA 15-3, mas o seu papel é controverso. A começar pelo valor considerado de corte *cut off* de 30 ou 40 U/mL, que varia entre estudos<sup>15,36</sup>. O seu valor pode estar aumentado em doenças benignas do fígado, mama, tubo digestivo e nem sempre está aumentado em câncer da mama<sup>29</sup>. A especificidade é alta (95%) mas a sensibilidade é baixa (30%), fazendo com que o CA 15-3, segundo diferentes autores, “*não seja considerado útil em distinguir pacientes com câncer da mama*”<sup>13,15</sup>, ou “*de valor limitado no diagnóstico de câncer da mama*”<sup>34</sup>, ou “*não é um fator prognóstico independente na determinação de sobrevida*”<sup>33</sup>.

O CEA (antígeno cárcino embrionário) é menos sensível que o CA 15-3 e tem sido publicado que marca de 10% a 50% dos casos de câncer da mama, em geral tumores mais avançados. Muitas condições benignas podem elevar o CEA além de outros tumores malignos<sup>9,12</sup>.

## DISCUSSÃO

O câncer da mama é doença muito comum no mundo todo e é o câncer mais incidente no Brasil<sup>2</sup>. Isto quer dizer que todos os números ligados a câncer da mama são grandes: consultas, exames, procedimentos, etc.

Poucos centros fazem estudos prospectivos e randomizados pois são caros, complexos, exigem enorme número de pacientes tratadas de forma igual e longo seguimento para que conclusões convincentes possam ser tiradas. Assim, fora do contexto destes estudos, o seguimento de pacientes com câncer da mama e assintomáticas, tem como objetivos avaliar resultados e complicações, além do diagnóstico precoce de falha ou um tumor da mama oposta. Para estes últimos objetivos os procedimentos mais importantes são a história e o

exame físico que podem ser feitos a cada 4 meses nos primeiros 2 anos, cada 6 meses nos próximos 3 anos e depois anualmente, segundo a orientação de importantes grupos representativos<sup>4,28</sup>. Câncer é doença crônica e as mudanças são, em geral, lentas e não há vantagem em fazer os exames em intervalos menores.

A solicitação de exames laboratoriais e radiológicos de rotina (fora a mamografia anual), em pacientes assintomáticos, tem sido questionada em todo mundo pois, além do custo, costumam provocar uma ansiedade desnecessária nas pacientes e não está provado seu valor na sobrevida final. No último curso de atualização da Escola Européia de Oncologia realizado no Brasil, em junho de 1996, foi claramente sugerido que o seguimento das pacientes fora de estudos clínicos fosse feito com exames solicitados apenas quando houvesse justificativa<sup>7,18</sup>.

Considerando que das 80 escolas de Medicina do Brasil, apenas 10% têm um Serviço de Radioterapia dentro do Hospital-Escola, e que em muitos hospitais onde se operam câncer da mama não são feitas quimio e radioterapia, a situação típica no Brasil (e não exceção) é que pacientes sejam tratadas em diferentes lugares e não em uma única instituição. Isto faz com que sejam seguidas nos diferentes serviços onde foram tratadas, cada um com sua característica. Há um estudo randomizado, realizado na Inglaterra, comparando o seguimento feito pelo médico generalista *versus* seguimento feito pelo médico oncologista, tomando-se como pontos de avaliação o tempo de diagnóstico da falha, ansiedade e deterioração da qualidade de vida. Tal estudo mostrou que não houve diferenças entre os seguimentos feitos entre os dois grupos<sup>13</sup>. Há outro estudo, também inglês, onde as pacientes com câncer de mama foram orientadas sobre a possível evolução da doença; depois foram sorteadas entre fazer um seguimento periódico cheio de exames ou só quando sentirem sintomas. Em ambos os grupos as pacientes expressaram a preferência em fazer o seguimento reduzido<sup>25</sup>.

Em resumo, a orientação de seguimento de pacientes com câncer da mama estágio I, II e III que fizeram tratamento completo e são assintomáticas, até o momento, tem sido de exame físico (cada 4 meses nos primeiros 2 anos; cada 6 meses nos 3 anos seguintes e depois anual) e mamografia anual.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABERIZK, W.J. *et al.* The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer*, New York, v.58, p.1214-1218, 1986.

2. ABNER, A.L. *et al.* Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, Baltimore, v.11, n.1, p.44-48, 1993.
3. ABRAMS, J.S., PHILLIPS, P.H., FRIEDMAN, M.A. Meeting highlights: a reappraisal of research results for the local treatment of early stage breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, Bethesda, v.87, n.24, p.1837-1845, 1995.
4. ASCO Special Article. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol*, Baltimore, v.15, p.2149-2156, 1997.
5. BAKEMEIER, R.F. Principles of medical oncology and cancer chemotherapy. In: RUBIN, P. *Clinical oncology for medical students and physicians*. Rochester NY : ACS, 1978. p.43.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. *O problema do câncer no Brasil*. 4.ed. Rio de Janeiro : INCa, 1997.
7. CIATTO, S. *Aula sobre seguimento das pacientes com câncer da mama (European School of Oncology)*. Curso de atualização. Florianópolis, Junho, 1996.
8. CIATTO, S. *et al.* Chest X ray survey in the follow up of breast cancer patients. *Br J Cancer*, London, v.60, p.102-5, 1989.
9. COLOMER, R. *et al.* Circulating CA 15-3 serum levels in the post surgical follow up of breast cancer patients and in non malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat*, Hague, v.13, n.2, p.123-133, 1989.
10. DUARTE, D.L. Rastreamento de câncer no Brasil. *Radiol Bras*, São Paulo, v.29, p.5-6, 1996. (Editorial).
11. ESKELINEN, M. *et al.* Serum tumor markers CEA, AFP, CA 15-3, TPS in diagnosis of breast cancer. *Anticancer Res*, New York, v.17-2B, p.1231-1234, 1997.
12. ESTEBAN, J.M. *et al.* Prognostic relevance of CEA and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Cancer*, New York, v.74, p.1575-1583, 1994.
13. GADELHA, M.I.P. Validade dos marcadores tumorais. *Rev Bras Cancerol*, Rio de Janeiro, v.44, n.3, p.211-224, 1998.
14. GALINDO, E.G., BUZDAR, A.U. Avaliação de pacientes em seguimento após tratamento. In: FARIA, S.L., LEME, L.H.S., OLIVEIRA FILHO, J.A. *Câncer da mama, diagnóstico de tratamento*. Rio de Janeiro : Medsi, 1994. p.197.
15. GIAI, M. *et al.* TPS and CA 15-3 serum values as a guide for treating and monitoring breast cancer patients. *Anticancer Res*, New York, v.16, n.2, p.875-881, 1996.
16. GIVIO Investigators: impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA*, Chicago, v.271, p.1587-1592, 1994.
17. GRUNFELD, E., MANT, D. *et al.* Routine follow up of breast cancer in primary care: a randomised trial. *Br Med J*, London, v.313, p.665-669, 1996.
18. GULLIFORD, J. *et al.* Popularity of less frequent follow up for breast cancer in randomised study. *Br Med J*, London, v.314, p.174-177, 1997.
19. HAFFTY, B.G. *et al.* Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, New York, v.21, n.2, p.293-298, 1991.
20. HALVERSON, K.J. *et al.* Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, New York, v.19, n.4, p.851-858, 1990.
21. HANNISDAL, E., GUNDERSEN, S., KVALOY, S. *et al.* Follow up of breast cancer patients stage I - II: a baseline strategy. *Eur J Cancer*, London, v.29A, p.992-997, 1993.
22. HARRIS, J.R., MORROW, M., NORTON, L. Malignant tumors of the breast. In: DEVITTA, V.T., HELLMANN, S., ROSEMBERG, S.A. *Cancer, principles and practice of oncology*. 5.ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997. p.1557.
23. HOLLI, K., HAKAMA, M. Effectiveness of routine and spontaneous follow up visits for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, London, v.25, p.251-254, 1989.
24. KENNEDY, M., ABELOFF, M. Management of locally recurrent breast cancer. *Cancer*, New York, v.71, p.2395-2401, 1993.
25. LEE, Y.T.N. Biochemical and hematological tests in patients with breast carcinoma. Correlations with extent of disease, sites of release prognosis. *J Surg Oncol*, New York, v.29, p.242-248, 1985.
26. LICHTER, A.S. *et al.* Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol*, Baltimore, v.10, p.976-983, 1992.

27. LOPRINZI C. It is now the age to define the appropriate follow up of primary breast cancer patients. *J Clin Oncol*, Baltimore, v.12, p.881-887, 1994.
  28. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK Guidelines for Treatment of Breast Cancer. NCCN Oncology Practice. *Oncol*, New York, v.11, p.199-222, 1997.
  29. O'HANLON, D.M. *et al.* A prospective evaluation of CA 15-3 in stage I carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg*, New York, v.180, p.210-212, 1995.
  30. OJEDA, M.B. *et al.* Follow up of breast cancer stages I and II. An analysis of some common methods. *Eur J Cancer Clin Oncol*, London, v.23, p.419-423, 1987.
  31. PANDYA, K.J. *et al.* A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group Advant Chemotherapy Trials for Breast Cancer. *Cancer*, New York, v55, p.202-205, 1985.
  32. PEDRAZZINI, A. *et al.* First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, New York, v.4, p.389-394, 1986.
  33. ROSSELLI DEL TURCO, M. *et al.* Intensive diagnostic follow up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. *JAMA*, Chicago, v.276, p.1593-1600, 1994.
  34. SCHAPIRA, D.V., URBAN, N. A minimalist policy for breast cancer surveillance. *JAMA*, Chicago, v.265, p.380-382, 1991.
  35. SCHWAIBOLD, F. *et al.* The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, New York, v.21, n.2, p.299-310, 1991.
  36. TAMPELLINI, M. *et al.* Relationship between CA 15-3 levels and disease extent in predicting overall survival of breast cancer patients with newly diagnosed metastatic disease. *Br J Cancer*, London, v.75, n.5, p.698-702, 1997.
  37. VERONESI, U. *et al.* Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer*, London, v.31A, n.10, p.1574-1579, 1995.
  38. WERTHEIMER, M.D. Against minimalism in breast cancer follow-up. *JAMA*, Chicago, v.265, p.396-397, 1991.
- Recebido para publicação em 11 de fevereiro e aceito em 3 de julho de 2000.