

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Maria Rita Lustosa Byington

**“A EVOLUÇÃO DA MORTALIDADE
POR CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO BRASIL:
UMA DISCUSSÃO SOBRE IDADE, PERÍODO E COORTE”**

Rio de Janeiro
2016

Maria Rita Lustosa Byington

**“A EVOLUÇÃO DA MORTALIDADE
POR CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO BRASIL:
UMA DISCUSSÃO SOBRE IDADE, PERÍODO E COORTE”**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Epidemiologia em Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Marília Sá Carvalho
Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Soares Bastos

Rio de Janeiro

2016

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

B993e Byington, Maria Rita Lustosa
A evolução da mortalidade por câncer do colo do útero no
Brasil: uma discussão sobre idade, período e coorte. / Maria
Rita Lustosa Byington. -- 2015.
x,80 f. : tab. ; graf. ; mapas

Orientador: Marília Sá Carvalho
Leonardo Soares Bastos

Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

1. Neoplasias do Colo do Útero - mortalidade. 2. Sistema
Único de Saúde. 3. Efeito Período. 4. Brasil. 5. Modelo
idade-período-coorte. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.9940981

Maria Rita Lustosa Byington

**“A EVOLUÇÃO DA MORTALIDADE
POR CÂNCER DO COLO DO ÚTERO NO BRASIL:
UMA DISCUSSÃO SOBRE IDADE, PERÍODO E COORTE”**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Epidemiologia em Saúde Pública

Aprovada em: 16 de dezembro de 2015

Banca examinadora:

Prof.^a Dr.^a Mirian Carvalho de Souza – Instituto Nacional de Câncer

Prof.^a Dr.^a Rejane Sobrino Pinheiro – Instituto de Estudos de Saúde Coletiva

Prof.^a Dr.^a Enirtes C. P. Melo – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dr.^a Maria de Fátima R. P. de Pina – Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnologia em Saúde

Profa. Dra. Marília Sá Carvalho – Orientadora principal

Rio de Janeiro
2016

“Gracias a la vida, que me ha dado tanto”
Violeta Parra

APRESENTAÇÃO

Desde o começo de minha vida profissional estive envolvida, preocupada, com a atenção à saúde das populações menos favorecidas do ponto de vista socioeconômico. De início, foram as crianças. Aquelas que, de tanto ver e rever como médica, sem conseguir mudar suas condições de saúde – quando não atestar seu óbito – me fizeram buscar o caminho da Saúde Pública como aquele que me permitiria, como eu achava então, atuar de uma forma mais efetiva e de maior alcance. Passaram-se muito anos desse devaneio, desse pensamento que hoje acho pretensioso, e meus caminhos profissionais tomaram rumos muito variados. Mas sempre na Saúde Pública. Acho que tive sorte quando comecei essa trajetória em plena batalha pela Reforma Sanitária brasileira, que teve como consequência a criação do Sistema Único de Saúde, o SUS. Uma conquista preciosa da sociedade brasileira, frequentemente subestimada por quem não sabe do ‘antes do SUS’. Atuei por muitos anos no planejamento e na gestão no Instituto Nacional de Câncer o que me permitiu vivenciar a importância de se oferecer cuidados de saúde de excelência, adequados às necessidades de quem busca atendimento, no âmbito do SUS. Minha atuação nessa área, sempre pautada pelas necessidades de saúde – o campo da Epidemiologia – me fizeram buscar o meu mestrado. Foi então que passei a querer conhecer cada vez mais métodos que me permitissem um melhor conhecimento da realidade da saúde da população brasileira e foi assim que acabei chegando ao doutorado e ao assunto que motivou essa tese. O Sistema Único de Saúde completou 25 anos em 2013 e sabemos que, embora muito se tenha feito, muito há por fazer. Essa não é a ocasião de se falar dos problemas estruturais do SUS, sobretudo dadas as dificuldades em se fazer cumprir a Constituição Brasileira em muitos outros aspectos. Minha pretensão nessa tese é a de reafirmar que as diferenças que determinam gradientes de mortalidade estão longe de serem superadas. Uma doença como o câncer do colo do útero, que escolhi por sua condição marcadora, que apresenta taxas de mortalidade nos patamares atuais, é a demonstração de que o alcance dos princípios norteadores do SUS está longe. Cabe aos que, como eu, querem ver um sistema de saúde universal, integral e equânime, buscar seus problemas para apontar possíveis soluções. E, como se pode perceber, insisto em buscar uma forma mais efetiva e de maior alcance na minha atuação.

AGRADECIMENTOS

À Maria Tereza Serrano Barbosa, amiga, professora e sempre incentivadora, exemplo de que o aprendizado pode ser sempre fonte de grande prazer

À Marília Sá Carvalho pela acolhida generosa e leveza na difícil tarefa de orientação

À Enirtes Caetano Prates Melo pela idéia que me fez mudar o rumo dessa tese

Ao Leo que, com sua leveza, faz com que o mais complexo dos modelos estatísticos pareça quase uma brincadeira. Quase...

À Evangelina Xavier Gouveia de Oliveira por sua generosidade e riso fácil e contagiante

À Mirian por sua gentileza e disponibilidade para me ajudar

À equipe da Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde, a nossa VPPIS, pela compreensão e incentivo cotidianos para a realização dessa tese

Aos professores Ernesto Caffarena, Geraldo Marcelo da Cunha e Lúri da Costa Leite por terem ‘trocado em miúdos’ mistérios matemáticos que me pareciam impossíveis de compreender

Aos professores do DEMQS/ENSP por sua dedicação aos alunos e ao aprimoramento das atividades do ensino de Epidemiologia

Aos meus colegas de tantas disciplinas por me fazerem reviver o delicioso *status* de estudante

A todos os que dedicam suas vidas a que o Sistema Único de Saúde seja um dia universal, integral e equânime

À minha família, meu fã-clube, por sempre acreditar em mim

Ao Milton – o Mano – meu companheiro, por toda a tolerância e pelo amor incondicional

RESUMO

O câncer do colo do útero (CCU) permanece sendo um importante problema de saúde pública nos lugares onde o acesso aos bens e serviços não alcançam a maior parte da população. Embora existam métodos que vão da prevenção da infecção pelo agente etiológico – o Papiloma Virus Humano (HPV) – até tratamentos que podem curar a doença quando em estágios iniciais, a mortalidade feminina pelo CCU no Brasil segue sendo a 2ª. causa de morte por câncer em mulheres em alguns estados da federação. Assim, essa tese tem como objetivo contribuir com o conhecimento da ocorrência dessa patologia no Brasil, através da análise da evolução das taxas de mortalidade no período de 1981-2010, buscando separar os efeitos de idade, de período e de coorte, considerando o local de residência dos óbitos registrados. Os dados dos óbitos analisados foram obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde e as populações foram obtidas a partir das informações demográficas do DATASUS. Os dados foram analisados com modelos estatísticos numa abordagem bayesiana, e estimados efeitos de idade, período e coorte (APC), incluindo covariáveis. A tese foi organizada no formato de artigos e, no primeiro artigo, foram analisados, além dos efeitos APC, os efeitos das macrorregiões geográficas e, no segundo artigo, o efeito da proporção de óbitos registrados como causa ignorada, por unidade federativa. Os resultados encontrados no primeiro artigo, com efeitos das macrorregiões contrários aos que se poderia esperar, levaram-nos a analisar os óbitos registrados como de causas ignoradas e a questionar a implicação da qualidade das informações para a análise da mortalidade pelo CCU no período de abrangência do estudo. No segundo artigo, pode-se observar que o efeito estimado para a proporção de óbitos por causas ignoradas, é o de diminuir as taxas de mortalidade pelo CCU, o que leva a interpretações errôneas sobre as mesmas. Em ambos os artigos os efeitos de período encontrados parecem refletir uma importante desigualdade do alcance das políticas de controle voltadas para esse agravo, contrariando o princípio da equidade, basilar do Sistema Único de Saúde. A conclusão é que apenas grandes esforços no nível local que assegurem que as desigualdades socioeconômicas não sejam as determinantes da desigualdade no acesso aos cuidados de saúde poderão trazer as taxas de mortalidade pelo CCU para patamares compatíveis com o grau de bem-estar que se deseja para a sociedade brasileira.

Palavras-chave: Câncer do colo do útero, Mortalidade, Sistema Único de Saúde, Modelos APC.

ABSTRACT

Cervical cancer (CC) remains a major public health issue in places where access to health facilities are yet to reach the majority of the population. Although methods that go from the prevention of the infection with Human Papilloma Virus (HPV), the etiologic agent, to curative treatments, when applied in initial stages, are available, it remains as the second cause of death from cancer in Brazilian female population in some states. This thesis aims to contribute with current knowledge about this illness in Brazil, analysing the evolution of death rates from 1981 to 2010, searching to separate effects of age, period and cohort (APC), considering the place of residence. Data regarding deaths and population were obtained from the Vital Statistics System of the Ministry of Health. Statistical models including covariates with a Bayesian approach were adjusted to estimate APC effects. The thesis was organized in the format of paper. In the first paper, APC effects were analysed with a model that included the random effects of the regions of residence and, in the second paper, besides APC effects, the effect of the proportion of deaths registered as ill-defined or unspecified causes (IDCD) by state of residence was also analysed. The results found in the first paper, where the effects of regions of residence were contrary to what was expected, led us to analyse deaths registered as IDCD and to question the consequences of data quality in the analyses of CC mortality in the period considered. In the second paper, we can observe that the estimated effect of the proportion of deaths registered as IDCD was one of decreasing CC death rates, leading to an erroneous interpretation of those rates. In both papers, estimated period effects seem to reveal an important imbalance in the reach of policies aiming to control CC, contrary to the principle of equity, a mainstay of the Sistema Único de Saúde. The conclusion is that only major efforts in the local level can assure that socioeconomic inequalities will not prevail in the maintenance of unequal access to health care and bring cervical cancer death rates to a level compatible with the well being desired to Brazilian society.

Keywords: Cervical Cancer, Mortality, Sistema Único de Saúde, APC Models.

LISTA DE SIGLAS DE ABREVIATURAS

ADCC – Adenocarcinoma do colo do útero

APC – *Age Period Cohort* (Idade-Período-Coorte)

APS - Unidades de Atenção Primária à Saúde

CCCE – Câncer do Colo do Útero de Células Escamosas

CCU – Câncer do Colo do Útero

CID – Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

CO – Contraceptivos Orais

DATASUS – Departamento de Informática do SUS

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

GAVI – *Global Alliance for Vaccine Initiative*

GMRF – *Gaussian Markov Random Field Models* HPV – *Human Papilloma Virus*

IARC – *International Association for Cancer Research*

INCA – Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva

INLA – *Integrated Nested Laplace Approximation*

NIC - Neoplasia Intraepitelial Cervical

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Panamericana da Saúde

PNCC – Programa Nacional para o Controle do Câncer

RAS – Rede de Atenção à Saúde

RCBP – Registro de Câncer de Base Populacional

RHC – Registro Hospitalar de Câncer

SAS - Secretaria de Atenção à Saúde

SIA – Sistema de Informações Ambulatoriais

SIH – Sistema de Informações Hospitalares

SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade

SINAN – Sistema de Informações sobre Agravos de Notificação

SINASC – Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SIS – Sistema de Informação em Saúde

SISCOLO - Sistema de Informação do câncer do colo do útero

SUS – Sistema Único de Saúde

TABNET – Informações de Saúde do Ministério da Saúde

UE – União Européia

WAIC – *Watanabe Akaike Information Criterion*

SUMÁRIO

| | | |
|---|-------|----------------|
| I – Introdução | | pág. 1 |
| I.1 - O câncer do colo do útero | | pág. 3 |
| I.2 – Magnitude e tendências | | pág. 5 |
| I.3 - Fatores associados à ocorrência do câncer do colo do útero | | pág. 8 |
| I.4 – Aspectos Clínicos | | pág. 11 |
| I.4.1 – Prevenção | | pág. 11 |
| I.4.1.1 – Primária | | pág. 11 |
| I.4.1.1 .1 – Detecção do HPV | | pág. 11 |
| I.4.1.1 .2 – Vacinação | | pág. 11 |
| I.4.1.2 – Secundária | | pág. 13 |
| I.4.2 – Diagnóstico e estadiamento | | pág. 18 |
| I.4.3 – Tratamento | | pág. 19 |
| I.5 – Rede de atenção | | pág. 19 |
| I.6 – Sistemas de Informação | | pág. 23 |
| I.7 – Abordagem metodológica – O modelo APC | | pág. 26 |
| II – Objetivos | | pág. 31 |
| II.1 - Objetivo Geral | | pág. 31 |
| II.2 - Objetivos específicos | | pág. 31 |
| III - Material e Métodos | | pág. 32 |
| III.1 – População do estudo e fontes de dados | | pág. 32 |
| III.2 - O modelo Idade-Período-Coorte (APC) | | pág. 32 |
| III.3 – Considerações éticas | | pág. 33 |
| IV – Resultados | | pág. 34 |
| IV.1 – Primeiro artigo | | pág. 34 |
| IV.2 – Segundo artigo | | pág. 53 |
| V - Considerações finais | | pág. 67 |
| VI – Referências bibliográficas | | pág. 71 |
| VII – Apêndice – Script para análise no programa R | | pág. 81 |

I - Introdução

Em 1941, George N. Papanicolaou publicou o artigo “Valor Diagnóstico de Esfregaços Vaginais no Carcinoma de Útero”⁽¹⁾. No início da década seguinte, as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero (CCU) nos Estados Unidos da América eram de 13.1 por 100.000 mulheres⁽²⁾.

Com a incorporação, a partir da década de 1950, dessa técnica diagnóstica à rotina dos cuidados de saúde das mulheres nos países desenvolvidos, ao longo dos anos essas taxas foram decrescendo. Nos EUA, entre 1955 e 1992 as taxas de incidência e de mortalidade por câncer do colo do útero decaíram em mais de 60%; no Reino Unido, as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero em 2008 (2,4 por 100.000 mulheres) eram 70% inferiores às taxas de 30 anos antes (7,1 por 100.000 mulheres em 1979). As taxas de mortalidade europeias, padronizadas por idade, caíram 71% entre 1971-1973 e 2010-2012, caindo 21% na última década (entre 2001-2003 e 2010-2012)⁽³⁾ e, atualmente, as menores taxas são encontradas no Oeste da Ásia e na Austrália/Nova Zelândia. Nesses locais, as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, padronizadas por idade, são inferiores a 6 óbitos por 100.000 mulheres⁽⁴⁾.

No Brasil não dispomos de estatísticas de mortalidade que abranjam os mesmos períodos, o que impede comparações. Mesmo havendo relatos da utilização da técnica de Papanicolaou já em 1942 e da fundação do primeiro serviço de citopatologia em 1956⁽⁵⁾ é difícil avaliar seu impacto à época nas taxas de incidência e mortalidade pelo CCU dado não haver registros oficiais com essas informações. Embora houvesse o Serviço Federal de Bioestatística do Departamento Nacional de Saúde, do Ministério da Educação e Saúde, que em 1944 publicou o Anuário bioestatístico, com dados de mortalidade por causa, referentes aos óbitos ocorridos em capitais brasileiras nos anos de 1929 e 1932, e o Brasil tenha adotado em 1950 o atestado médico de óbito que segue o modelo internacionalmente recomendado, em 1948, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), apenas em 1975 desenvolveu-se o que seria chamado Sistema de Informações em Saúde (SIS) e foi definido que o primeiro subsistema a ser implantado, dentre os que comporiam o SIS, seria o de mortalidade⁽⁶⁾. Assim, o que sabemos é que as taxas de mortalidade pelo CCU no Brasil desde o ano de 1979, de quando datam as primeiras estatísticas, até a atualidade permanecem elevadas, ainda que tenham diminuído de 9,56 óbitos por 100.000 mulheres em 1979 (taxa ajustada pela população mundial) para 7,64 em 2012⁽⁷⁾.

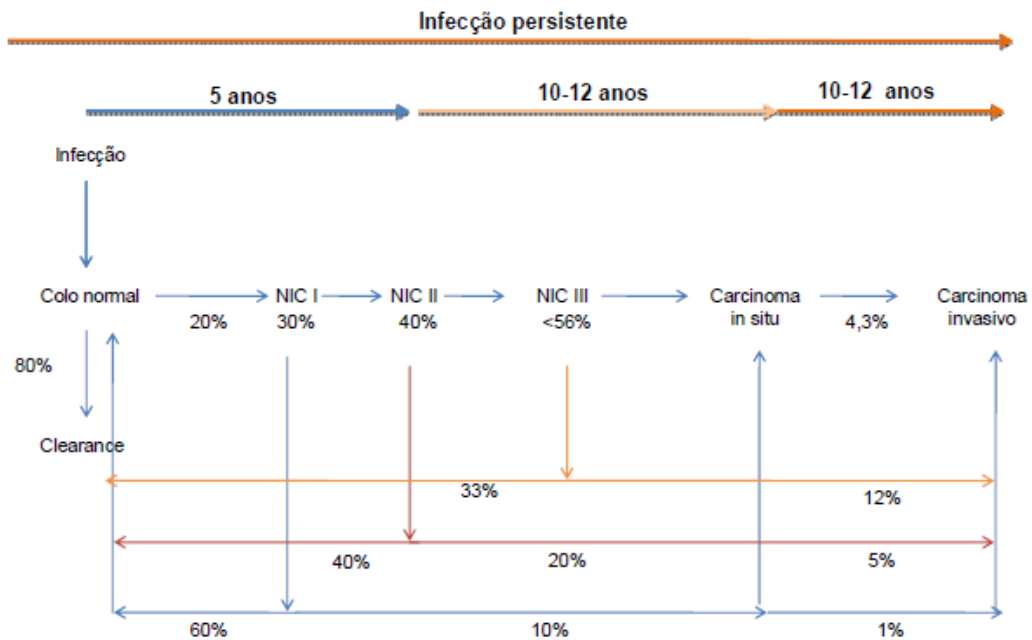
Embora políticas nacionais de atenção à saúde voltadas para a população feminina

tenham sido implementadas desde 1985 ⁽⁸⁾, seu alcance em todo o território não resultou no impacto esperado. Mesmo tendo a Constituição Brasileira, em 1988, reconhecido a saúde como um direito de todos e dever do estado ⁽⁹⁾ e a Lei Orgânica da Saúde, em 1990, estabelecido os princípios da equidade, universalidade e integralidade como basilares do Sistema Único de Saúde (SUS) ⁽¹⁰⁾, até os dias atuais há um conjunto importante de mulheres que, ao longo da vida, nunca realizou sequer um teste de Papanicolaou. A grande extensão territorial brasileira, aliada às diferenças socioeconômicas que se observam e o subfinanciamento crônico do SUS, trazem grandes dificuldades à implementação de políticas de saúde efetivas, de alcance universal. Para que se consiga avançar na direção da equidade, compromisso primordial do SUS é necessário buscar conhecer as dificuldades enfrentadas nos diferentes contextos da realidade brasileira. Nesse trabalho, foram analisados os efeitos de idade, de período e de coorte sobre as taxas de mortalidade considerando seu local de ocorrência, buscando apreender as desigualdades encontradas na mortalidade pelo CCU no Brasil, visando contribuir na busca de caminhos que promovam o encontro das políticas voltadas para a saúde da mulher com a população a que se destinam. Nossa hipótese é que as desigualdades regionais e interestaduais impactam a implementação das políticas de saúde com reflexos nas taxas de mortalidade e que os modelos de idade-período-coorte ajustados podem contribuir concretamente para a identificação mais precisa dessas desigualdades.

I.1 – O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

O câncer do colo do útero tem início com a modificação do epitélio que recobre essa estrutura e que hoje, sabe-se, está associada à ação de um vírus, o Papilloma Virus Humano – HPV. Classicamente, a história natural do câncer do colo do útero é descrita como uma afecção iniciada com transformações intraepiteliais progressivas, que podem evoluir para uma lesão cancerosa invasora, num prazo de 10 a 20 anos ⁽¹¹⁾. Atualmente, a teoria mais aceita para explicar o aparecimento do câncer do colo do útero é a da transmissão sexual. Entretanto, muitos investigadores reconhecem que a infecção pelo HPV é causa necessária, mas não suficiente, para a evolução do câncer e que é provável uma etiologia multifatorial ⁽¹²⁾.

Figura 1 – História natural do câncer do colo do útero



Fonte: Vidal, 2009 ⁽¹³⁾

Atualmente, Schiffman et al. ⁽¹⁴⁾ propõem um modelo de desenvolvimento do câncer do colo do útero em 4 etapas: transmissão do HPV, persistência do vírus, progressão de um clone de células infectadas para uma lesão pré-cancerosa e invasão. Esses autores argumentam que essas etapas podem ser reproduzidas de forma distinta fornecendo assim um ponto de partida racional para qualquer discussão de esforços de prevenção que possam ser considerados ótimos.

A transmissão do HPV se dá pelo contato sexual mas ainda não se tem claro quais os fatores que determinam a persistência do vírus. De acordo com Crosbie et al.⁽¹⁵⁾ os únicos fatores de risco claros para a persistência e progressão do HPV são a imunodeficiência (i.e. mulheres HIV-positivas e receptoras de transplantes) e o tipo de HPV, embora fatores sexuais e reprodutivos, o uso recente de contraceptivos orais, o fumo e a infecção por *Chlamydia trachomatis* também tenham sido implicados.

O HPV desenvolve mecanismos sofisticados de imuno-evasão que permitem que alterações no material genético celular passem indetectadas pelo sistema imune. Os HPV de alto risco tanto inibem a expressão de citocinas pró-inflamatórias quanto estimulam a produção de citocinas anti-inflamatórias que previnem a migração de células imunes para o local da infecção. A doença pré-invasiva que progride para o câncer acumula alterações genéticas que fortalecem a imuno-evasão. Esse processo é resultado da pressão contínua exercida pelo sistema imune no tumor em progressão e é conhecido como imuno-edição⁽¹⁵⁾. Para não permitir o processo natural de senescência e morte celular programada, o vírus codifica duas proteínas que promovem a proliferação celular, prolongam o ciclo celular e previnem a apoptose. A célula passa a permitir a replicação viral e centenas ou mesmo milhares de genomas de HPV são gerados em uma única célula. Além desse processo, que permite a replicação viral e a liberação de seu material genético para infectar outras células, o desenvolvimento do câncer depende, também, de “sofisticadas técnicas de imuno-evasão que permitem ao vírus permanecer indetectado por longos períodos. Não há morte celular, necrose ou fase virêmica que poderiam desencadear uma resposta inflamatória. Antígenos virais são detectáveis apenas nas células epiteliais superficiais, destinadas à descamação, e longe da vigilância imunológica.”⁽¹⁶⁾.

O tempo mediano para o *clearance* de infecções pelo HPV é variável e os tipos de baixo risco parecem ter uma taxa de *clearance* significativamente maior que a dos tipos de alto risco. De acordo com Castle e cols.⁽¹⁷⁾ mais de 90% das novas infecções por HPV, em qualquer idade, regridem em 6-18 meses e a infecção mais persistente é um pré-requisito para a progressão à neoplasia intraepitelial do colo do útero (NIC)⁽¹⁸⁾. A NIC1 é um sinal histopatológico insensível da infecção pelo HPV; a NIC2 inclui um grupo de lesões heterogêneo, com diferente potencial para evoluir para o câncer, e a NIC3 representa a lesão clinicamente mais relevante e é o melhor marcador do câncer do colo do útero para os programas de rastreamento e os ensaios com vacinas⁽¹⁵⁾. Além do tipo do HPV, variantes intratípicas estão associadas a um risco diferenciado para o desenvolvimento de lesão de colo do útero de alto grau.

I.2 - MAGNITUDE E TENDÊNCIAS

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer da Organização Mundial de Saúde (IARC/OMS)⁽¹⁹⁾, em 2012 ocorreram, em todo o mundo, 14,1 milhões de novos casos de câncer e 8,2 milhões de pessoas estavam vivendo com câncer após 5 anos do diagnóstico. A mesma fonte divulgou que 57% dos novos casos de câncer (8 milhões), 65% das mortes por câncer (5,3 milhões) e 48% dos casos prevalentes no período dos últimos 5 anos (15,6 milhões) ocorreram nas regiões menos desenvolvidas.

O câncer do colo do útero é o 4º tipo de câncer mais comum em mulheres, no mundo, e o 7º em termos gerais, com uma estimativa de 528.000 casos novos em 2012. Assim como com o câncer de fígado, a grande maioria (cerca de 85%) da carga global ocorre nas regiões menos desenvolvidas, onde responde por quase 12% de todos os cânceres femininos. São regiões de alto risco, com taxas padronizadas por idade estimadas acima de 30 por 100 mil mulheres, a África Ocidental (42,7), Melanésia (inclui os territórios das ilhas Molucas, Nova Guiné, ilhas Salomão, Vanuatu, Nova Caledônia e Fiji – 33,3), região sul (31,5) e região central da África (30,6). As menores taxas são encontradas na Austrália/Nova Zelândia (5,5) e Ásia Ocidental (4,4). O câncer do colo do útero permanece sendo o câncer mais comum em mulheres na África Ocidental e Central.⁽⁴⁾

Em todo o mundo estima-se que tenham ocorrido, em 2012, 266.000 mortes por câncer do colo do útero, respondendo por 7,5% de todas as mortes por câncer em mulheres. Quase nove entre dez mortes por câncer do colo do útero ocorrem em regiões menos desenvolvidas. A mortalidade varia amplamente entre as diferentes regiões do mundo, com taxas de menos de 2 por 100 mil na Ásia Ocidental (17 países - Arábia Saudita, Armênia, Bahrein, Chipre, Península do Sinai (leste do Egito), Irã, Iraque, Israel, Jordânia, Kuwait, Líbano, Omã, Catar, Palestina: (Faixa de Gaza e Cisjordânia), Síria, Emirados Árabes Unidos, Iêmen, exceto a ilha de Socotorá e as partes asiáticas de Azerbaijão, Geórgia, Turquia: Ásia Menor ou Anatólia; não é incluída a parte européia: (Trácia Oriental ou Rumélia), Europa Ocidental (países da Europa Ocidental: Alemanha, Áustria, Bélgica, Espanha, Finlândia, França, Grécia, Holanda, Irlanda, Islândia, Itália, Liechtenstein, Luxemburgo, Mônaco, Noruega, Portugal, Reino Unido, Suécia e Suíça) e Austrália/Nova Zelândia até 20 por 100 mil na Melanésia (20,6), África Central (Angola, Chade, Congo-Brazzaville, Camarões, Gabão, Guiné Equatorial, São Tomé e Príncipe, República Centro-Africana, Congo-Kinshasa, Burundi e Ruanda- 22,2) e África Austral (África do Sul, Angola, Botswana, Lesoto, Madagascar, Malawi, Maurícia, Moçambique, Namíbia, Suazilândia, Zâmbia e Zimbábue - 27,6)⁽²⁰⁾.

No Brasil, dados preliminares de 2013 registram a ocorrência de 1.208.029 óbitos, sendo 522.282 óbitos de mulheres⁽²¹⁾. Desses, 91.312 tiveram como causa as neoplasias, sendo constatadas 8.749 mortes por câncer do útero (C53, C54, C55). As últimas estatísticas de mortalidade divulgadas pelo Instituto Nacional de Câncer – INCA, mostram a mortalidade por câncer do colo do útero como a 3ª causa de morte por neoplasia em mulheres, com uma taxa padronizada pela população mundial de 7,71 por 100.000 mulheres, superada apenas pelos cânceres de mama e pulmão (12,10 e 8,18 por 100 mil, respectivamente). O mesmo órgão divulgou que, para 2016, são esperados 16.340 casos novos, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres⁽²²⁾.

Desde os primeiros registros disponíveis, não se observam quedas significativas nas taxas de mortalidade pelo câncer do colo do útero no Brasil. Entretanto, essas taxas tiveram um comportamento bastante diverso ao longo do tempo nas diferentes regiões geográficas do país. Wünsch e Moncau⁽²³⁾, num estudo sobre padrões regionais e tendências temporais da mortalidade por câncer no Brasil no período de 1980-1995, assinalam que as populações femininas do Norte e Nordeste apresentaram mortalidade mais alta por câncer do colo do útero em relação às de outras regiões. Esses autores apresentam as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero em 1980 e 1995, para cada região brasileira, com as respectivas variações percentuais. Enquanto a taxa no Brasil, como um todo, apresentou uma queda de 9,8% - de 4,1 para 3,7 por 100.000 mulheres - na região Norte observou-se um aumento de 20% - de 6,5 para 7,8 por 100.000 mulheres – no mesmo período.

Thuler, em 2008, apontava o câncer do colo do útero como sendo a principal causa de morte por câncer entre mulheres que vivem em países em desenvolvimento⁽²⁴⁾. Assim, observam-se variações nas taxas que se correlacionam com as condições de vida das mulheres. As desigualdades socioeconômicas que se observam no Brasil refletem-se no padrão de mortalidade por câncer do colo do útero. Embora haja uma tendência à diminuição das taxas em todas as regiões do Brasil, Girianelli e cols.⁽²⁵⁾ comentam que, mesmo após correção das taxas para redistribuir os óbitos que tem como causa a morte por câncer do colo do útero porção não-especificada (179 e C55, na Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – (CID) 9 e CID 10, respectivamente), a tendência de diminuição se observa para o país como um todo, com uma queda estatisticamente significativa nas capitais dos estados e uma tendência à estabilidade nas cidades do interior. As diferenças nas taxas, quando foram consideradas as regiões geográficas, mostraram padrões distintos, realçados com a correção. Por exemplo, nas regiões Norte e Nordeste, as capitais dos estados

mostraram as mesmas tendências de queda, antes e depois das correções, enquanto as taxas nas cidades do interior mantiveram sua tendência crescente.

As diferenças observadas nas taxas de acordo com as regiões do Brasil, ou mesmo entre as capitais e cidades do interior de uma mesma região, e que parecem refletir as condições socioeconômicas dessas localidades, também se expressam nos países da União Européia (UE). Estudo das tendências da mortalidade por câncer do colo do útero em 27 países membros da UE, desde 1970, que também utilizou métodos de correção para realocar óbitos por câncer do colo do útero porção não-especificada, apontou diferenças, não apenas entre os 15 países assim chamados “antigos” da UE, como também entre os 12 “novos” que acederam à UE após 2004 ou mais recentemente. Assim, em que pesem as restrições relativas aos dados utilizados, pois o período que abrangem não é o mesmo para todos os países, os autores observaram que as tendências padronizadas dos países da Europa Oriental, situavam-se acima daquelas observadas na maior parte da Europa. Observaram, ainda, que esse estudo confirmava relatos prévios que revelam os grandes contrastes entre a carga da mortalidade por câncer do colo do útero entre os países antigos e os novos da UE. Acrescentam que o estudo indica que esses contrastes deverão aumentar já que as taxas de mortalidade continuam a diminuir na parte ocidental da Europa enquanto na Europa Oriental e nos países bálticos essas taxas estão decaindo numa velocidade menor (República Tcheca e Polônia), mantendo-se constantes numa taxa alta (Estônia e Eslováquia) ou mesmo aumentando (Bulgária, Letônia, Lituânia e Romênia).⁽²⁶⁾

Segundo o INCA⁽²⁷⁾, as taxas de incidência estimada e de mortalidade no Brasil apresentam valores intermediários em relação aos países em desenvolvimento, porém são elevadas quando comparadas às de países desenvolvidos com programas de detecção precoce bem estruturados. Países europeus, Estados Unidos, Canadá, Japão e Austrália apresentam as menores taxas, enquanto países da América Latina e, sobretudo, de regiões mais pobres da África, apresentam valores bastante elevados. Na análise regional no Brasil, o câncer do colo do útero se destaca como o primeiro mais incidente na região Norte, com 23,6 casos por 100.000 mulheres. Nas regiões Centro-Oeste e Nordeste ocupa a segunda posição, com taxas de 22,2/100 mil e 18,8/100 mil, respectivamente, é o quarto mais incidente na região Sudeste (10,15/100 mil) e quinto na Sul (15,9/100 mil). Quanto à mortalidade, é também a região Norte que apresenta os maiores valores do país, com taxa padronizada pela população mundial de 10,5 mortes por 100.000 mulheres, em 2012. Em seguida estão, neste mesmo ano, as regiões Nordeste (5,81/100 mil), Centro-Oeste (5,35/100 mil), Sul (4,34/100 mil) e Sudeste (3,44/100 mil).

As diferenças regionais se expressam de forma semelhante na mortalidade proporcional. Em 2012, na região Norte, as mortes por câncer do colo do útero representaram cerca 16% de todos os óbitos por câncer em mulheres, ocupando a primeira posição. No Nordeste e Centro-Oeste ocuparam a terceira posição (8,6% e 7,4%, respectivamente). No Sul e no Sudeste o câncer do colo do útero foi responsável por 4,6% e 4,2% dos óbitos por câncer, percentuais correspondentes à sexta posição em ambas as regiões. O CCU é raro em mulheres até 30 anos e sua incidência aumenta progressivamente até ter seu pico na faixa de 45 a 50 anos. A mortalidade aumenta progressivamente a partir da quarta década de vida, com expressivas diferenças regionais.⁽²⁷⁾

Tabela 1 - Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, corpo do útero e útero, SOE brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 mulheres, no Brasil, entre 2011 e 2012.⁽²⁸⁾

| Região | Taxa Bruta | Taxas Padronizadas (população mundial e população Brasil) | |
|---------------|-------------|--|-------------|
| | | | |
| Centro-oeste | 7,97 | 8,06 | 8,72 |
| Norte | 8,97 | 8,50 | 9,13 |
| Nordeste | 10,38 | 13,26 | 14,23 |
| Sudeste | 8,06 | 6,44 | 6,90 |
| Sul | 9,32 | 7,52 | 8,08 |
| Brasil | 8,67 | 7,64 | 8,20 |

Fontes: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM
MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE
MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância

I.3 - FATORES ASSOCIADOS AO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Os conhecimentos atuais permitem afirmar que o fato mais importante para a ocorrência do câncer do colo do útero é a infecção pelo *Human Papilloma Virus* (HPV). Autores dizem que uma das descobertas mais importantes dos últimos 30 anos é a relação causal entre a infecção da cérvix uterina pelo HPV e o câncer do colo do útero⁽²⁹⁾. A descoberta dessa relação causal ao final dos anos 1970, início dos '80, levou à premiação do virologista alemão Harald zur Hausen com o Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2008. A infecção pelo HPV está associada ao desenvolvimento de câncer do colo do útero, verrugas anogenitais e outros tipos de cânceres anogenitais⁽²⁹⁾.

O HPV constitui um grupo de mais de 100 vírus relacionados que podem infectar células na superfície da pele, nos órgãos genitais, ânus, boca e garganta. Alguns tipos de HPV são chamados de *alto risco* porque são, frequentemente, a causa do câncer do colo do útero. Muñoz e cols.⁽³⁰⁾, num trabalho que reuniu 11 estudos caso-controle de 9 países, classificaram

15 tipos de HPV como de *alto risco* (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82); 3 tipos de HPV como *provável alto risco* (23, 56 e 63); e 12 tipos como de *baixo risco* (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, e CP6108).

Cerca de 2/3 de todos os cânceres do colo do útero são causados pelos HPV 16 e 18. A infecção pelo HPV é a infecção por transmissão sexual mais comum em todo o mundo e a maior parte dos indivíduos de ambos os sexos irá adquiri-la em algum momento de sua vida⁽¹⁵⁾.

Outros fatores tem sido apontados como fortemente associados ao desenvolvimento do câncer do colo do útero. São eles, principalmente, o fumo, o uso de contraceptivos orais, a multiplicidade de parceiros sexuais e a dieta.⁽¹¹⁾

Autores afirmam que mulheres que fumam tem cerca de duas vezes mais chance de desenvolver câncer do colo do útero que as não fumantes ⁽³¹⁾. Entretanto, segundo alguns, parece que o risco aumentado entre as fumantes, se existe, pode ser atribuído ao aumento na aquisição da infecção pelo HPV, da qual a condição de fumante é um preditor independente num modelo multivariado⁽³²⁾. A Colaboração Internacional de Estudos Epidemiológicos do Câncer do colo do Útero (*International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer – ICESCC*)⁽³³⁾, que combinou 25 estudos epidemiológicos, relatou que, comparado a mulheres que nunca fumaram, as fumantes tinham um risco aumentado para o câncer do colo do útero de células escamosas (CCCE) mas não para o adenocarcinoma do colo do útero (ADCC). O risco para o CCCE aumentava com o número de cigarros fumados por dia mas não com a duração do comportamento de fumar. Um outro estudo, de uma coorte de mulheres de 18 a 35 anos de idade, nos EUA, encontrou que, comparadas às mulheres que nunca fumaram, as mulheres que haviam fumado em algum momento mantinham infecções pelo HPV por um período de tempo significativamente mais longo⁽¹⁷⁾. Um estudo longitudinal com 2011 mulheres de 15 a 19 anos, recrutadas entre 1988 e 1992 e reexaminadas em intervalos de 6 meses até o final do seguimento, em 1997, concluiu que o fumo é um fator de risco independente para a NIC em mulheres jovens. Embora difícil de explicar qual ou quais os mecanismos que determinam essa associação, os autores relatam que uma via de investigação se sucede a observações recentes que sugerem que, a exposição a certos fatores comportamentais e ambientais durante períodos críticos do desenvolvimento, podem resultar em mudanças epigenéticas persistentes, que tem consequências fenotípicas. Segundo os autores desse estudo, as mudanças epigenéticas induzidas pelo fumo oferecem uma explicação possível para as associações por eles reveladas, dado que o início da atividade

sexual de mulheres jovens é seguido por um extenso remodelamento do epitélio de colo do útero e que este processo é acelerado pelo tabagismo⁽³⁴⁾.

Em relação aos contraceptivos orais (CO), é controverso o seu papel como um fator associado na gênese dessa patologia. Embora haja autores que afirmem haver evidência de que o uso de contraceptivos orais por longo tempo aumente o risco para o câncer do colo do útero e que estudos sugerem que esse risco se reverte com a interrupção de seu uso⁽³¹⁾, outros preconizam que todos os futuros estudos devem considerar os fortes efeitos de confundimento representados por fatores relativos ao estilo de vida, quando se interpretar dados referentes aos CO como fatores potenciais para a ocorrência do câncer do colo do útero⁽³²⁾. Publicação da International Association for Cancer Research (IARC), da coleção de monografias que avaliam riscos carcinogênicos para seres humanos, conclui que contraceptivos que combinam estrogênio-progesterona podem aumentar o risco para o câncer do colo do útero em mulheres infectadas pelo HPV, o que sugere que mulheres que usam essa forma de contracepção por um longo tempo devam ser encorajadas a participar em programas de rastreamento de câncer do colo do útero⁽³⁵⁾.

Luhn et cols.⁽³⁶⁾ em estudo do papel de cofatores na progressão da infecção pelo HPV para o câncer do colo do útero relatam que, assim como em estudos prévios, observaram risco aumentado entre mulheres com câncer do colo do útero em uso prolongado de CO quando comparadas àquelas com NIC2.

O comportamento sexual é outro fator que pode implicar num risco diferenciado para o desenvolvimento do câncer do colo do útero. Sendo a infecção pelo HPV uma doença sexualmente transmissível, o risco acumulado em 3 anos da incidência de infecção pelo vírus após a primeira relação sexual com um parceiro masculino pode chegar a 50%. Esse risco pode ser até maior se o primeiro parceiro já tiver tido experiências anteriores⁽³⁷⁾. A prevalência do HPV tem uma curva bimodal, de 26% em mulheres menores de 25 anos, decrescendo até 12% nas de 35-44 anos e crescendo novamente para 22% a partir dos 54 anos⁽³⁸⁾.

Estudos indicam que mulheres que não tem o hábito de comer frutas e vegetais podem apresentar maior risco para o câncer do colo do útero e que mulheres com sobrepeso também tem maior probabilidade de desenvolver adenocarcinoma do colo do útero. Alguns componentes desses alimentos parecem exercer efeito protetor sobre a persistência da infecção pelo HPV e a plausibilidade biológica desse efeito reside na influência que os oligoelementos neles contidos exercem na diferenciação e proliferação celular⁽³⁹⁾.

No Brasil, de um modo geral, essa não é a dieta das populações de baixa renda. A Pesquisa de Orçamento Familiar 2008-2009, realizada pelo IBGE e Ministério da Saúde⁽⁴⁰⁾ mostrou que há uma associação positiva entre frequências de consumo e valores *per capita* de consumo com as classes de renda para as verduras, associação essa que é bem clara para a salada crua e também com as frutas, enquanto apresenta associação negativa com farinha de mandioca. A Pesquisa Nacional de Saúde⁽⁴¹⁾, mais recente, refere que, de uma forma geral, o consumo de frutas e hortaliças mostrou aumento com a idade e com o grau de escolaridade. Esse padrão alimentar diferenciado reforça a maior vulnerabilidade para o desenvolvimento do CCU das mulheres de mais baixa renda.

I.4 – ASPECTOS CLÍNICOS

I.4.1 - PREVENÇÃO PRIMÁRIA

I.4.1.1 – DETECÇÃO DO HPV

Em função da história natural do câncer do colo do útero, que se desenvolve após um longo período, tendo na infecção pelo HPV seu ponto de partida, algumas possibilidades de intervenção tornam-se possíveis. Atualmente, com o desenvolvimento de técnicas moleculares de detecção do DNA viral pode-se constatar a existência da infecção e identificar o subtipo do vírus, caracterizando-o entre os de maior ou menor potencial oncogênico^(42,43). Entretanto, como boa parte das infecções pelo HPV regride espontaneamente, o que se mostra mais efetivo do ponto de vista do controle do surgimento do câncer do colo do útero, sobretudo em países em desenvolvimento e mesmo considerando as limitações da citologia, ainda é a detecção das chamadas lesões precursoras. Essas lesões, quando adequadamente tratadas, podem regredir por completo. Assim, mesmo com as técnicas de detecção da infecção pelo HPV disponíveis, a ferramenta mais utilizada em todo o mundo para o controle do câncer do colo do útero permanece sendo o rastreamento das lesões precursoras com a técnica de Papanicolau.

I.4.1.2 – VACINAÇÃO

Após a descoberta do agente etiológico do câncer do colo do útero, o Papilloma Virus Humano (HPV), inúmeras pesquisas foram iniciadas buscando uma vacina capaz de proporcionar imunidade contra o vírus, dentro da visão de que a vacinação é a forma mais custo-efetiva no combate às doenças infecciosas⁽⁴⁴⁾. Foi necessário identificar quais os subtipos mais prevalentes e de maior potencial oncogênico até que se chegasse às vacinas atualmente aprovadas^(45,46) bem como determinar a população-alvo.

Os esquemas de vacinação adotados variam nos diferentes países. Entretanto, há consenso de que deve ser aplicada antes do início da atividade sexual para seu efeito ótimo. No Reino Unido recomenda-se a vacinação de meninas entre 12-13 anos de idade⁽⁴⁷⁾; nos EUA, a vacinação é recomendada para meninos e meninas entre 11-12 anos⁽⁴⁸⁾. Na França, desde 2007, a vacinação é recomendada para todas as meninas de 11 a 14 anos, num esquema de 3 doses⁽⁴⁹⁾ e na Austrália a vacinação é gratuita para meninos e meninas de 12-13 anos de idade, com 3 doses a cada 2 meses, como parte do Programa Nacional de Vacinação contra o HPV⁽⁵⁰⁾.

No Brasil, a vacinação contra o HPV foi incorporada ao calendário vacinal em 2014 com a vacina quadrivalente, recomendada pela Organização Mundial da Saúde, com eficácia de 98%, imunizando contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do vírus. Em 2014, a população alvo da vacinação contra HPV foi composta por adolescentes do sexo feminino na faixa etária de 11 a 13 anos. Em 2015, terão sido vacinadas as adolescentes na faixa etária de 9 a 11 anos e, a partir de 2016, serão vacinadas as meninas de 9 anos de idade^(51,52). O Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações informa que a cobertura alcançada no Brasil, em 2014, com a 1ª. dose foi de 100%, com a 2ª. de cerca de 60% e com as 3 doses, na faixa etária recomendada, foi de 43%. Entretanto, é possível verificar que, em estados como o Amazonas e o Pará, a cobertura registrada na 2ª. fase foi de apenas 25% e 39%, respectivamente⁽⁵³⁾ o que é preocupante pois a região Norte do país é a que apresenta as maiores taxas de mortalidade pelo CCU no Brasil, atualmente.

Embora a eficácia e a segurança das vacinas disponíveis estejam estabelecidas, questões relativas ao seu custo e às implicações sobre as atividades de rastreamento seguem sendo objeto de controvérsia. Para que seja efetiva, deve-se assegurar a vacinação em três doses, na faixa etária recomendada. O custo desse esquema é elevado para os países em desenvolvimento e, em alguns países, esse obstáculo foi superado com parcerias entre os fabricantes das vacinas e a Aliança Global para Vacinação (*Global Alliance for Vaccine Initiative - GAVI*)⁽⁵⁴⁾. Outro aspecto abordado trata das atividades de rastreamento frente à incorporação da vacinação ao calendário de imunizações. Autores destacam que é de importância vital enfatizar a necessidade da manutenção do rastreamento continuado, complementando a vacinação, a fim de otimizar a prevenção na população vacinada e prevenir o câncer do colo do útero em mulheres mais velhas para quem o valor da vacina ainda é incerto⁽⁵⁵⁾. Há ainda outros elementos que dificultam a adesão a mais uma vacina no calendário de imunizações. Dado ser uma vacina voltada para meninas e meninos pré-adolescentes, antes do início de sua atividade sexual, há resistência de muitos pais e mães que, além de questionarem a necessidade da vacina pelo desconhecimento da importância do HPV na história natural do

CCU, entendem ser essa uma exposição precoce a um assunto da esfera da vida adulta e tendem a pensar que seria uma indução ao início da vida sexual⁽⁵⁶⁾. Entretanto, outros autores destacam que há variações nos fatores implicados na adesão de acordo com características sócio-culturais⁽⁵⁷⁾. Há consenso em que, para que se possa melhorar a adesão à vacinação para o HPV, é necessário um processo educativo sobre o papel do HPV e suas consequências potenciais, além do esclarecimento de que a vacinação não deverá eliminar, ao menos nos próximos anos, a necessidade do rastreamento pelo método de Papanicolaou.

I.4.1.2- PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

O teste de Papanicolaou, também conhecido como citologia oncótica, citologia esfoliativa ou PapTest, é um método desenvolvido pelo médico George Papanicolaou⁽¹⁾. Permite a identificação, ao microscópio, de células neoplásicas malignas ou pré-malignas, que antecedem o surgimento do câncer, e foi inicialmente desenvolvido para o colo uterino. Tais células são colhidas na região do orifício externo do colo e canal endocervical, colocadas em uma lâmina transparente de vidro, coradas e levadas a exame ao microscópico. Desta forma, pode-se distinguir entre o que são células normais, as que se apresentam evidentemente malignas e as que apresentam alterações indicativas de lesões pré-cancerosas. Para que o teste seja eficiente, isto é, permita a identificação de lesões malignas ou das lesões pré-malignas, o esfregaço cérvico-vaginal deve conter células representativas do ectocérvice e do endocérvice, preservadas e em número suficiente para o diagnóstico. As lesões malignas ou pré-malignas do colo do útero somente poderão ser detectadas se o esfregaço for de boa qualidade incluindo elementos representativos de todas as áreas de risco⁽⁵⁸⁾.

Embora haja inúmeros aspectos técnicos que podem influir na sensibilidade do exame – autores dizem que é um exame ‘subjetivo’⁽⁵⁹⁾ - este segue sendo indicado para as mulheres após o início da vida sexual. Há muita controvérsia em relação à faixa etária ideal e a periodicidade da realização do exame para uma relação custo x benefício adequada.

No Brasil, as recomendações contidas nas diretrizes para o rastreamento do câncer do colo do útero orientam que:

- O método de rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras é o exame citopatológico. O intervalo entre os exames deve ser de três anos, após dois exames negativos, com intervalo anual.
- O início da coleta deve ser aos 25 anos de idade para as mulheres que já tiveram atividade sexual.

- Os exames devem seguir até os 64 anos e serem interrompidos quando, após essa idade, as mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos.

- Para mulheres com mais de 64 anos e que nunca realizaram o exame citopatológico, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais.

Essas recomendações não se aplicam a mulheres com história prévia de lesões precursoras do câncer do colo uterino⁽⁶⁰⁾.

Desde que foi desenvolvido, o método de Papanicolaou foi adotado largamente como uma técnica de rastreamento populacional capaz de diagnosticar as lesões precursoras do câncer do colo do útero possibilitando seu tratamento, evitando assim a evolução para carcinoma *in situ*, câncer invasivo e morte. Embora a falta de ensaios clínicos controlados tenha atrasado a confirmação de sua efetividade, estudos mostram que atualmente esta foi documentada para além de qualquer dúvida⁽⁶¹⁾.

No Brasil, a adoção do exame de Papanicolaou como técnica preferencial para o rastreamento do CCU parece ter ocorrido apenas a partir dos anos 1970, quando a OPAS destacou a importância do CCU como um grande problema de Saúde Pública na América Latina e passou a encorajar a realização de campanhas preventivas baseadas no uso do exame colpocitológico. Teixeira e Löwy⁽⁶²⁾ apontam que nos anos 1960, a prevenção de tumores do colo do útero era ainda uma iniciativa tímida e permanecia sob responsabilidade individual de médicos, filantropos e centros acadêmicos selecionados. Dizem que esta abordagem encontrava-se em consonância com a orientação econômica liberal promovida durante a ditadura militar no Brasil (1964-1985). A prática, até então, irradiada a partir dos meios acadêmicos, era baseada num “modelo triplo” onde o exame inicial era a colposcopia. Apenas quando se visualizava alguma alteração no exame colposcópico, procedia-se ao exame citológico e, em seguida, à biópsia. Ainda assim, a iniciativa da OPAS favoreceu o estabelecimento de um Programa Nacional para o Controle do Câncer (PNCC) em 1973, conduzido pela Divisão Nacional de Combate ao Câncer do Ministério da Saúde, intensificado por campanhas nos anos 1980 que consolidaram o uso da citologia esfoliativa para o rastreamento de tumores do colo do útero⁽⁶²⁾.

A literatura é controversa em relação aos benefícios do rastreamento sistemático *versus* oportunístico. Gustafsson et al.⁽⁶³⁾ publicaram estudo onde comparam a incidência de câncer do colo do útero em diferentes idades após a introdução do rastreamento, abordando

o impacto do rastreamento organizado e oportunístico. Esses autores utilizaram dados de 17 registros que consideraram suficientemente grandes e com tempo de existência suficiente para analisarem os efeitos do rastreamento. Para cada um deles, calcularam a redução relativa na taxa específica por idade e nas taxas de incidência específicas por idade, padronizadas pela população mundial, após a introdução do rastreamento citológico. Encontraram uma redução notável nas taxas de incidência padronizadas por idade em 11 das 17 populações, entre 27% na Noruega a 77% na Finlândia. Em outras seis populações encontraram um declínio menor que 25% comentando que este seria muito pequeno para fornecer evidência de um efeito do rastreamento.

Uma revisão sistemática da literatura sobre o tema, tendo como ponto de partida a premissa de que a dicotomia entre o rastreamento organizado e o oportunístico é mais teórica que prática e que não reflete de fato a política e a prática, objetivou responder duas perguntas. A primeira, o que significa um programa de rastreamento de câncer do colo do útero ser organizado; a segunda, se há lugar para o rastreamento oportunístico (num programa organizado). Foram revisados 154 artigos (*peer-reviewed*) sobre rastreamento organizado e oportunístico, publicados entre 1970 e 2014. Os autores comentam que a revisão mostrou que, mesmo nos lugares onde há programas de rastreamento organizados, há com frequência rastreamento oportunístico, e que os dados desses rastreamentos oportunísticos frequentemente não são capturados. A maneira com que se dá a interseção entre o rastreamento organizado e o oportunístico varia e o impacto de um sobre o outro é incerto. Ressaltam, ainda, que poucos autores buscaram definir explicitamente a diferença entre esses conceitos e que, quando buscam fazê-lo, é típico encontrar afirmações que levam a um fator chave - o convite pessoal a todas as mulheres elegíveis para realizarem o exame de rastreamento - e que esse aspecto se baseia na existência e disponibilidade de um registro populacional de um programa de rastreamento⁽⁶⁴⁾.

No Reino Unido, Peto et al. motivados por relatos que sugeriam que a redução na mortalidade alcançada pelo programa nacional de rastreamento no Reino Unido era muito pequena para justificar seus custos financeiros e psicossociais, analisaram as tendências na mortalidade antes de 1988, quando foi iniciado o programa, para estimar quais teriam sido as tendências futuras sem qualquer rastreamento. Relatam que o rastreamento do câncer do colo do útero se expandiu continuamente, desde os anos 1960, em visitas das mulheres aos seus obstetras ou clínicas de planejamento familiar e, algumas vezes, em visitas aos seus clínicos. Consideram que esse rastreamento oportunístico levou a um foco ineficiente nas mulheres jovens. Em 1988 um sistema nacional foi iniciado e, a partir de então, realizados

contatos por um sistema computadorizado, dirigidos à faixa etária de 20 a 64 anos (recentemente modificada para 25-64 anos), com a periodicidade de 3 – 5 anos, com seguimento e retestagem das mulheres que apresentam anormalidades. A cobertura subiu de 40-60% em 1989 para 80% em 1992 e, em 2001, 85% das mulheres com menos de 60 anos e 78% daquelas entre 60-64 anos haviam sido rastreadas nos últimos 5 anos. Constataram que a mortalidade por câncer do colo do útero em mulheres com menos de 35 anos havia triplicado entre 1967 e 1987 e que, em 1988, a incidência nessa faixa etária estava entre as mais altas do mundo. Verificaram que, após o início do programa nacional de rastreamento, essa tendência foi revertida. Eles assumem que o rastreamento preveniu uma epidemia que teria levado à morte cerca de uma em cada 65 mulheres nascidas desde 1950. E, embora com ressalvas a essas estimativas, sobretudo em função do uso de contraceptivos orais e mudanças no comportamento sexual, dizem que 80% ou mais dessas mortes (até 5000 mortes por ano) serão provavelmente prevenidas pelo rastreamento, o que significa que cerca de 100.000 (1 em 80) das 8 milhões de mulheres nascidas entre 1951 e 1970 serão salvas de uma morte prematura pelo programa, a um custo de £36.000 por vida salva. Dizem, ainda, que as tendências das coortes de nascimento fornecem fortes evidências que as taxas de morte por toda a vida são substancialmente menores em mulheres que foram submetidas ao rastreamento quando jovens⁽⁶⁵⁾.

No Brasil, embora haja diretrizes bem estabelecidas para o rastreamento, este tem grandes problemas no que se refere à cobertura e qualidade dos exames. Em 2005, numa revisão sistemática sobre a cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes, Valente e cols.⁽⁶⁶⁾ encontraram poucos estudos, ainda assim, concentrados nas regiões Sul e Sudeste do país. Relatam que, embora com dificuldades relativas às diferentes metodologias utilizadas, puderam constatar uma tendência ao aumento temporal no percentual de mulheres que haviam realizado ao menos um exame. Embora haja uma grande variabilidade nos percentuais, algumas variáveis foram mais frequentemente observadas nas mulheres que não realizaram o exame: baixo nível socioeconômico, baixa escolaridade, baixa renda familiar e faixa etária mais jovem. Num estudo de base populacional, realizado no Município de Campinas, os autores encontraram que a prevalência da não-realização do exame de Papanicolaou esteve significativamente associada com idade das mulheres entre 40 e 59 anos, com até 4 anos de escolaridade e auto referidas pretas/pardas⁽⁶⁷⁾.

Martínez-Mesa et cols.⁽⁶⁸⁾ com o objetivo de identificar os fatores relacionados à não realização do exame de rastreamento, estudaram 102.108 mulheres na faixa etária alvo do programa, com os dados obtidos na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios⁽⁶⁹⁾.

Verificaram que a prevalência de mulheres que nunca haviam realizado o exame de rastreamento foi de 12,9%, 11, 5% e 22,2%, no Brasil como um todo, nas áreas rurais e urbanas, respectivamente. A maior prevalência foi encontrada na região Norte com 17,4%, 14,7% e 27,3%, para a região, as áreas rurais e urbanas, respectivamente. Encontraram, ainda, que a pobreza, a idade mais jovem, um nível educacional mais baixo, a pele não branca, um maior número de filhos, a ausência de cobertura pela saúde suplementar e o não comparecimento a uma consulta médica nos últimos 12 meses foram os fatores associados a um maior risco para a não realização do exame. Concluíram que as condições socioeconômicas e demográficas levam à desigualdades no acesso ao rastreamento e que são necessárias políticas públicas voltadas a esses grupos.

Também buscando identificar fatores associados à não-realização do exame, autores realizaram um estudo para avaliar o programa de prevenção do CCU em Pernambuco. Esse estudo se utilizou de dados da Pesquisa Mundial de Saúde: Atenção Básica⁽⁷⁰⁾, realizada naquele estado, em 2006, e encontrou uma cobertura do teste Papanicolaou no Estado de Pernambuco maior do que 60% entre as mulheres de 25-59 anos de idade; uma expressiva concentração de mulheres sem filhos, porém em idade reprodutiva que se encontram descobertas pelo exame preventivo; e a presença de desigualdades sociais na realização do exame Papanicolaou. Os autores sublinham ainda que, entre as recomendações da Organização Mundial da Saúde para impactar o perfil epidemiológico do câncer do colo do útero é necessário garantir uma cobertura de rastreamento mínima de 80% a 85% da população feminina de 25-59 anos, prezar pela qualidade de realização do exame citológico e garantir tratamento oportuno e seguimento das pacientes. Comentam que as dificuldades relatadas pelos países em desenvolvimento para impactar nas taxas de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero, frequentemente, guardam associação com a não-garantia desses fatores⁽⁷¹⁾. Esses estudos ilustram, sem deixar margem a dúvidas, que a política de controle do câncer do colo do útero tem sua efetividade seriamente comprometida em virtude dos obstáculos ao acesso consequentes às desigualdades socioeconômicas.

Buscando analisar características da oferta, perfil das alterações e adequabilidade da amostra no exame citopatológico, prioritariamente na faixa etária do programa, realizou-se uma análise de dados do SISCOLO no período de 2002 a 2006. Os autores relatam ter encontrado, no país, uma razão média entre exames citopatológicos e população alvo de 0,18/mulher/ano, tendo como referência um parâmetro mínimo de 0,30. Ressaltam que, para avaliar a cobertura efetiva, dever-se-ia considerar, também, a realização de citologia anterior mas que, à época do estudo, o percentual de “não preenchido” e “não sabe” relativo a esse

campo era alto, limitando essa avaliação. Comentam, ainda, que a razão entre exames e a população alvo deve ser ponderada pela participação da saúde suplementar. Outro problema encontrado em relação a uma cobertura efetiva do programa de rastreamento é a repetição desnecessária de exames fora da periodicidade recomendada, evidenciando a “existência de um grupo de mulheres fazendo exames além do recomendado.”⁽⁷²⁾.

I.4.2 - DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Pode-se considerar o diagnóstico de neoplasia invasiva do colo do útero por achados físicos anormais ao exame especular e vaginal e sua confirmação pode ser feita a partir do exame histológico de fragmentos de tecidos. Em certa proporção dessas neoplasias não há sintomas e os achados anormais macroscópicos são vistos ao exame físico. Estas são as denominadas neoplasias cervicais invasivas pré-clínicas. A colposcopia desempenha um papel importante no diagnóstico da neoplasia invasiva pré-clínica em estágio inicial. Histologicamente, aproximadamente 90% a 95% das neoplasias cervicais invasivas que se originam no colo do útero, em países em desenvolvimento, são neoplasias de células escamosas e 2% a 8% são adenocarcinomas⁽⁷³⁾.

O sistema de estadiamento mais usado para a neoplasia do colo do útero invasiva baseia-se no tamanho do tumor e disseminação da doença para a vagina, paramétrio, bexiga, reto e órgãos à distância. O estágio clínico no momento do diagnóstico da doença é o fator preditivo mais importante para a sobrevivência de pacientes com neoplasia do colo do útero.^(74,75)

O planejamento do tratamento e a avaliação do prognóstico requerem exame detalhado da saúde geral da paciente e a determinação do estágio clínico da neoplasia invasiva. O sistema de classificação amplamente usado para neoplasias do colo do útero foi desenvolvido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)⁽⁷⁶⁾. Trata-se de um sistema de classificação clínica baseado no tamanho do tumor e na extensão da doença na pelve. O grau do crescimento da neoplasia é avaliado clinicamente, bem como mediante diversos exames para categorizar os estágios da doença de I a IV. O estágio I corresponde ao tumor localizado no colo uterino, enquanto o estágio IV corresponde à fase de crescimento na qual a neoplasia se disseminou a órgãos à distância por metástase.

A classificação da FIGO é avaliada usando-se métodos que incluem a inspeção e palpação mediante o exame vaginal e retal, colposcopia, cistoscopia, curetagem endocervical, histeroscopia, urografia intravenosa e radiografias esqueléticas e do tórax. A linfangiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e laparoscopia podem

proporcionar outras informações, mas essas não devem ser usadas para avaliar os estádios clínicos da FIGO, apesar de que essas investigações podem proporcionar informação valiosa para planejar o tratamento. Em muitos meios de poucos recursos, contudo, o exame especular, o exame vaginal e o toque retal são as únicas abordagens factíveis para a classificação. A cistoscopia e a avaliação com radiografias esqueléticas e de tórax e urografias intravenosas podem ser realizadas quando possível⁽⁷⁷⁾.

I.4.3 – TRATAMENTO

O tratamento da mulher com CCU é definido após os resultados dos exames realizados para determinar o estágio da doença⁽⁷³⁾. O tratamento dependerá do estágio e das condições clínicas da mulher. Os tratamentos-padrão para o câncer do colo do útero incluem:

- Cirurgia
- Radioterapia
- Quimioterapia

Existem opções menos invasivas e, ainda assim, consideradas curativas, para o câncer do colo do útero em Estágio O. Os métodos para tratar lesões ectocervicais incluem: exérese por alça diatérmica (LEEP), laser terapia, conização, crioterapia, histerectomia abdominal ou vaginal total para pacientes pós-reprodutivas e radioterapia interna para pacientes clinicamente inoperáveis. Quando há envolvimento do canal endocervical a conização a laser ou “*cold-knife*” pode ser usada para pacientes selecionadas para preservar o útero e evitar radioterapia e/ou cirurgia mais extensa.

O tratamento dos estágios mais avançados pode incluir a histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral, seguida de radioterapia pélvica total associada à quimioterapia. No estágio IVB, o mais avançado, não se recomenda a cirurgia. Os tratamentos padrão recomendados são a radioterapia, no intuito de paliar a doença local e as metástases à distância, e a quimioterapia com drogas diversas e diferentes taxas de resposta.⁽⁷³⁾

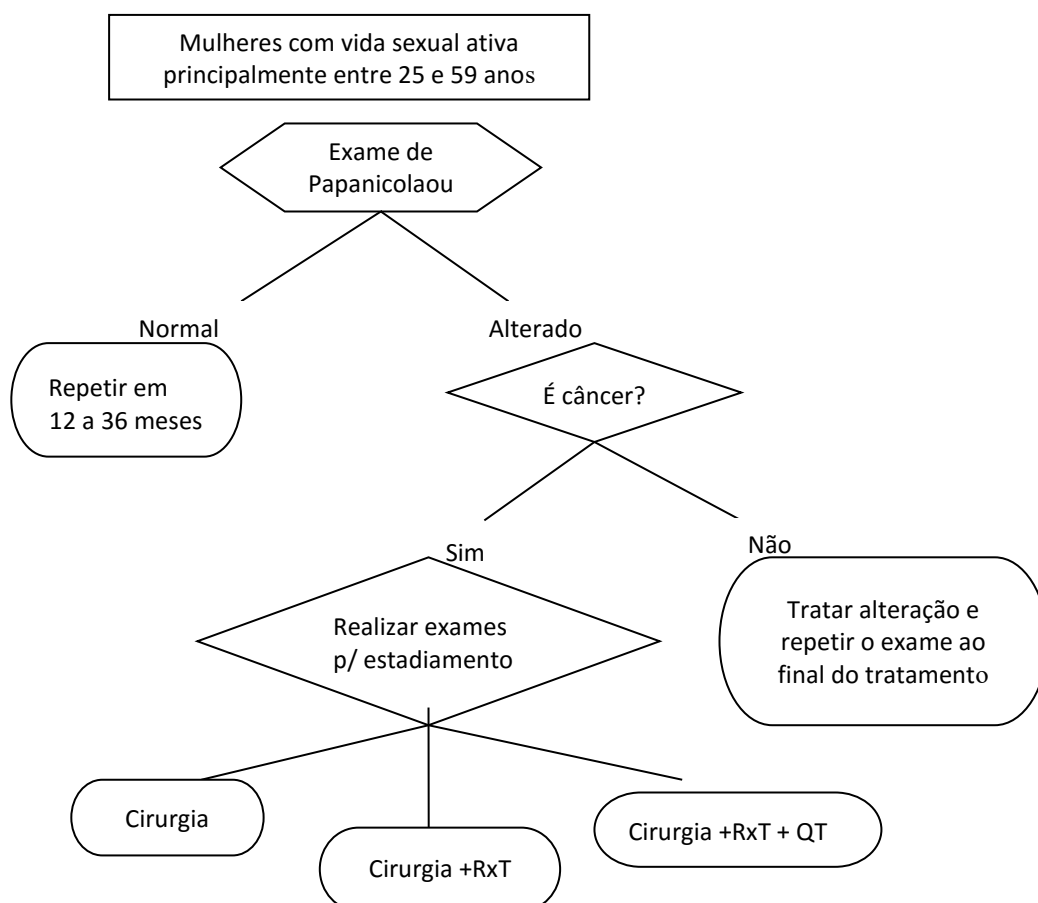
I.5 - REDE DE ATENÇÃO

A instituição do Sistema Único de Saúde, em 1988, visou eliminar as barreiras ao acesso aos serviços de saúde existentes até então, quando o sistema público era constituído por subsistemas que atendiam a clientela distintas. Seu objetivo é o de prover uma atenção abrangente e universal, preventiva e curativa, com gestão e prestação de serviços de saúde

descentralizadas e de promover a participação da comunidade em todos os níveis.⁽⁷⁸⁾ Assim, o controle do CCU se inicia nas atividades de promoção da saúde, atualmente inseridas na Estratégia de Saúde da Família, parte da Política Nacional de Atenção Básica⁽⁷⁹⁾ que “de acordo com a normatização vigente do SUS, define a organização de Rede de Atenção à Saúde (RAS) como estratégia para um cuidado integral e direcionado às necessidades de saúde da população. As RAS constituem-se em arranjos organizativos formados por ações e serviços de saúde, com diferentes densidades tecnológicas, que integradas por meio de sistemas de apoio, técnico, logístico e de gestão, buscam garantir a integralidade do cuidado.”

Numa situação ideal, o atendimento às patologias do colo do útero em mulheres com vida sexual ativa, principalmente entre 25 e 59 anos, deveria obedecer ao seguinte fluxo:

Figura 2 – Fluxo de atendimento na linha de cuidado à saúde visando a prevenção e o tratamento do CCU



Desta forma, a partir do exame de Papanicolaou realizado na Rede Básica de Saúde (RBS) as mulheres deveriam seguir o fluxo da assistência em função do resultado do exame⁽⁸⁰⁾.

O Ministério da Saúde vem buscando organizar a assistência aos pacientes com câncer e para isso emitiu uma portaria que instituiu a Política Nacional de Atenção Oncológica ⁽⁸¹⁾. Essa portaria busca, entre inúmeros outros aspectos, em seu Artigo 2º Inciso V, o que segue: “ampliar a cobertura de atendimento aos doentes de câncer, garantindo a universalidade, a equidade, a integralidade, o controle social e o acesso à assistência oncológica.”

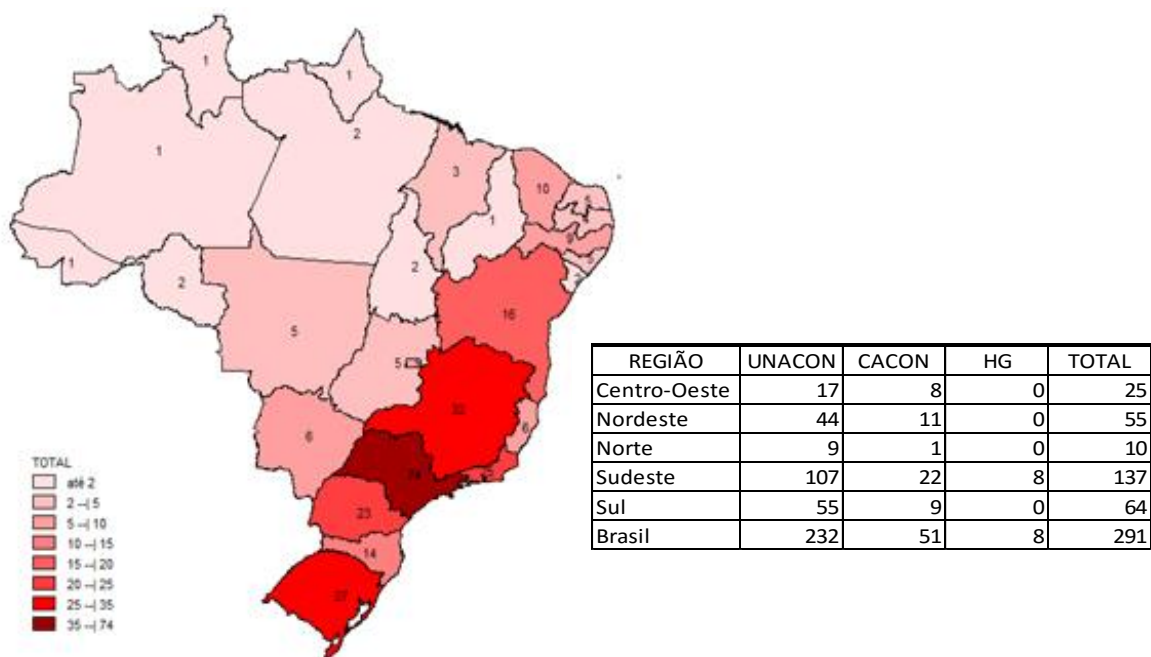
Em fevereiro de 2012 foram atualizadas as habilitações hospitalares para o tratamento do câncer, com a publicação da portaria No. 102 pela Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) ⁽⁸²⁾, e todos os estados brasileiros passaram a ter pelo menos um hospital habilitado em oncologia, onde os pacientes com câncer devem encontrar desde um exame mais simples até cirurgias mais complexas, inclusive transplantes de medula óssea. É importante assinalar que o atendimento a pacientes com câncer não é exclusivo desses estabelecimentos sendo desconhecida a capacidade instalada efetivamente voltada para a atenção oncológica, tanto na rede pública quanto privada.

Existem, atualmente, 292 centros habilitados ao tratamento do câncer e cabe às secretarias estaduais e municipais de saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para ser atendido nos hospitais habilitados para o tratamento do câncer, de qualquer tipo, é necessário o encaminhamento por um médico, com o diagnóstico já confirmado de câncer por laudo de biópsia ou punção (exame histopatológico), à exceção das áreas de Neurocirurgia e Cirurgia Torácica nas quais é suficiente um exame de imagem com suspeita de um tumor maligno ⁽⁸⁴⁾.

As altas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero observadas no Brasil fazem crer que, não apenas a cobertura dos exames de Papanicolau está aquém da desejada, como também o diagnóstico e o tratamento vem sendo feitos em estágios avançados da doença. Uma das hipóteses para explicar esse fato é, evidentemente, a dificuldade do acesso aos serviços, que não ocorre de maneira uniforme em todo o território nacional. De acordo com Oliveira ⁽⁸⁵⁾ diferenças regionais no uso de serviços de saúde podem refletir problemas de equidade. Ainda segundo Oliveira, citando Travassos, “a desigual distribuição territorial dos serviços de saúde reforça desigualdades no acesso e a descentralização geográfica, ao melhorar as condições de acesso, é condição necessária, ainda que, por si só, insuficiente, para o alcance da equidade. Estudo recente registra que, apesar dos avanços representados pela ampliação de cobertura, o elevado percentual de não procura face às necessidades percebidas sugere que as barreiras de acesso (...) dependem da oferta.” A mesma autora refere que “no

contexto do programa de equidade da OMS, a equidade no cuidado de saúde se fundamenta no princípio de garantir a todos o acesso a serviços de boa qualidade, o que implica em estabelecer uma distribuição justa em todo o país, e baseada nas necessidades de saúde da população, na facilidade de acesso em cada área geográfica e na remoção de outras barreiras ao acesso, eliminando a associação negativa entre necessidade e disponibilidade de serviços que configura a “*inverse care law*”.

Figura 3 – Distribuição dos estabelecimentos de atenção oncológica definidos na portaria SAS No. 102 de 3 de fevereiro de 2012 ⁽⁸³⁾



Pode-se observar que, embora todas as Unidades da Federação tenham ao menos um hospital que realiza atendimentos oncológicos, a distribuição territorial é muito desigual, com uma concentração expressiva de serviços nas regiões Sul e Sudeste.

I.6 - SISTEMAS DE INFORMAÇÃO

Embora os Sistemas de Informação em Saúde sejam críticos para a alocação de recursos e o monitoramento das condições de saúde das populações, em 2012 a OMS publicou um documento onde enfatizava a necessidade do fortalecimento do registro civil e das estatísticas vitais de nascimentos, óbitos e causas de óbitos, destacando que, embora o ano de 2015 quando deveriam ser cumpridos os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, estivesse próximo, ainda havia naquele momento milhões de pessoas na África e Ásia que nasciam e morriam sem deixar qualquer vestígio nos registros legais e estatísticas oficiais ⁽⁸⁶⁾.

No Brasil, a criação de um Sistema de Informação em Saúde (SIS) ocorreu oficialmente em 1975, com a publicação da Lei 6.229, de 17 de julho, que dispunha sobre o Sistema Nacional de Saúde e criava o Sistema de Informação em Saúde, do qual o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) era o primeiro componente. Hoje existem no Ministério da Saúde vários sistemas de informação, entre os quais se destacam o próprio SIM, o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), o Sistema de Informações sobre Agravos de Notificação (SINAN), o Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), entre outros, que produzem informações e o conhecimento que deve fundamentar, sempre, as atividades dos serviços ⁽⁸⁷⁾.

Desde sua criação o SIS vem sendo constantemente aperfeiçoado, sobretudo no que se refere ao registro das causas de morte no subsistema de mortalidade, o SIM. Inicialmente, quando de sua criação, vigorava a 9ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID) da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽⁸⁸⁾, que data de 1975. Foram realizados inúmeros cursos de capacitação para o treinamento de pessoal das Secretarias Estaduais de Saúde na codificação da causa básica do óbito. Em 1976, por recomendação da 29ª Assembléia Geral da OMS, dado o trabalho que vinha sendo feito para a tradução e aplicação da CID, o Centro Brasileiro para a Classificação de Doenças da Universidade de São Paulo foi reconhecido pela OMS como um centro para a língua portuguesa ⁽⁸⁹⁾. Entretanto, a capacitação para o registro da causa básica de óbito permaneceu um problema importante, com forte impacto sobre o cálculo de indicadores, sobretudo as taxas de mortalidade. Assim, no que toca a mortalidade por causas específicas, no caso do presente estudo a mortalidade pelo CCU, torna-se difícil distinguir se as modificações nas taxas se devem de fato à mudanças no perfil de morbimortalidade por esse agravo ou se são fruto da melhoria no registro das causas básicas dos óbitos.

Desde a implantação do SIM, e mesmo com os esforços que vem sendo feitos para seu aperfeiçoamento, é muito expressivo o número de óbitos registrados como “Outras causas mal definidas e desconhecidas” e “Outras causas mal definidas e NE mortalidade” (categorias 799 e R99 nas CID 9 e 10, respectivamente). Embora, atualmente, os registros de óbitos por causas desconhecidas para as regiões Sul-Sudeste sejam considerados de “boa” qualidade, sua qualidade no Norte-Nordeste ainda é considerada no máximo “regular”⁽⁹⁰⁾. Mello Jorge et cols. em um estudo sobre as estatísticas vitais brasileiras, onde analisam a experiência de implantação do SIM e do SINASC, destacam que os óbitos classificados como mal definidos constituem um obstáculo para a alocação racional dos recursos de saúde com base no perfil epidemiológico, dado poderem alterar as taxas de mortalidade por agravos específicos. Comentam ainda que, mesmo com as melhorias identificadas, com uma evolução de 20% do total de óbitos em 1980 para cerca de 13% no ano 2000, ainda representam um problema pois esse percentual representa 130.000 óbitos. A proporção de óbitos registrados como de causa desconhecida não é igual nas diversas regiões brasileiras⁽⁹¹⁾. Essa disparidade se reflete nas taxas de mortalidade por causas específicas, dentre elas o CCU.

Em relação aos óbitos registrados nas categorias 799 e R99 nas CID 9 e 10, respectivamente, de mulheres com 30 anos e mais, que são a população objeto do presente estudo, eles representavam 14,11% do total de óbitos no ano de implantação do SIM, com uma grande amplitude de variação, indo de 5,93% nas mulheres de 30-34 anos na região Sul até 43,64% dos óbitos de mulheres de 80 anos e mais na região Norte. Mesmo com as melhorias que foram se observando ao longo do tempo, França et cols.⁽⁹²⁾ observaram que no período 2002-2004 a proporção de óbitos registrados como causas vagas ou mal definidas permanecia uma questão-chave pois, embora decrescente, naquela ocasião ainda representavam 13,11% do total de óbitos no Brasil e cerca de 25% dos óbitos no Norte e Nordeste. A permanência de taxas tão elevadas e das diferenças regionais levaram o Ministério da Saúde a inserir no Plano Plurianual 2004-2008 o Programa “Redução do percentual de óbitos com causa mal definida” no intuito de melhorar a qualidade do SIM. A meta estabelecida para esse período foi a redução do percentual na Região Norte (21,2%) e na Região Nordeste (25,9%) para menos de 10%.⁽⁹³⁾ Com esses esforços conseguiu-se uma redução expressiva, em todas as regiões, dos óbitos assim registrados e, em 2012 foram registrados, em todo o Brasil, 12.615 óbitos por causas mal definidas (R99 - “Outras causas mal definidas e NE mortalidade”) de mulheres com idade igual ou maior que 30 anos, o que corresponde a 2,68% do total de óbitos da população feminina nessa faixa etária, variando de 1,52% na região Centro-Oeste a 3,68% na região Norte.⁽²¹⁾ Assim, pode-se considerar que as

taxas de mortalidade por causas específicas reflitam, na atualidade, com maior fidedignidade o perfil de mortalidade da população brasileira, no presente estudo, da mortalidade pelo CCU, o que não se verifica no período de 1980 a 2010.

Com o intuito de monitorar as ações do programa de controle do CCU foi criado, em 1999, pelo INCA em parceria com o Departamento de Informática do SUS (DATASUS) o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO)⁽⁹⁴⁾. O sistema está implantado nos laboratórios de citopatologia que realizam o exame citopatológico do colo do útero pelo SUS e nas coordenações estaduais, regionais e municipais de detecção precoce do câncer. A entrada de dados no SISCOLO se inicia nas unidades de atenção primária à saúde (APS) e também nas Unidades Secundárias que tratam as lesões precursoras. A requisição de exame histopatológico pode ser feita nas Unidades Secundárias. Os dados do SISCOLO estão disponíveis para consulta pública no Sistema de Informações TABNET do DATASUS.⁽⁹⁵⁾

Embora as neoplasias não sejam consideradas “agravos de notificação”⁽⁹⁶⁾, a legislação que regulamenta o credenciamento de estabelecimentos na Rede de Atenção Oncológica⁽⁹⁷⁾ determina que estes mantenham um Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e que “arquivos eletrônicos dos dados anuais consolidados deverão, no mês de setembro de cada ano, a partir de 2007, ser encaminhados para o Instituto Nacional de Câncer, que deverá publicá-los e divulgá-los de forma organizada e analítica.”. Assim, o perfil das neoplasias atendidas no SUS poderia ser conhecido. Entretanto, na página do Instituto Nacional de Câncer, estão disponíveis os endereços dos RHCs, atualizados até 2009, e estes não contemplam o universo dos estabelecimentos que compõem a rede de atenção hospitalar oncológica.⁽⁹⁸⁾

As informações relativas às neoplasias de colo do útero atendidas nos serviços do SUS podem ser obtidas, principalmente, das seguintes fontes:

- SISCOLO - Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero
- SIA – através das Autorizações para Procedimentos de Alta Complexidade (APAC)
- SIH – Sistema de Internações Hospitalares
- SISRHC – Sistema de Registro Hospitalar de Câncer

Outras fontes de informação de morbimortalidade por câncer são:

- RCBP – Registro de Câncer de Base Populacional
- SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade

Entretanto, não existe ainda uma cultura de utilização sistemática das fontes disponíveis para que elas possam ser valorizadas e aprimoradas. Isto se deve, principalmente, à falta de qualidade de muitas informações e aos obstáculos encontrados para o acesso aos bancos de dados solicitados pelos pesquisadores através de suas instituições, mesmo com garantias asseguradas nas formalidades dos comitês de ética.

I.7 – Abordagem metodológica – O modelo APC

Desde há muito a Epidemiologia explora aspectos relativos à idade, ao período e à coorte de nascimento para buscar influências sobre as diferentes formas de adoecer e morrer ao longo dos tempos. A idade é, de um modo geral, o aspecto mais facilmente compreendido tanto em relação à mortalidade quanto à morbidade, dado o processo biológico de envelhecimento, inerente aos seres vivos, terminar, inexoravelmente, na morte, e muitas doenças incidirem, preferencial ou exclusivamente, em determinados grupos etários. Inúmeros livros e artigos conceituam os efeitos de idade, período e coorte. Aqui adotamos os conceitos usados por Land e Yang⁽⁹⁹⁾.

Efeitos de Idade

Variações associadas com idade cronológica de grupos. Podem surgir de mudanças fisiológicas, acúmulo de experiências sociais, mudanças de *status* ou papel social, ou uma combinação desses fatores. Refletem, portanto, processos biológicos e sociais de envelhecimento e representam mudanças ao longo da vida. Podem ser vistos com clareza e regularidade considerável em desfechos no tempo e no espaço como a fertilidade, escolaridade, emprego, casamento e estrutura familiar, prevalência e incidência de doenças e mortalidade.

Efeitos de Período

Variações em períodos de tempo ou anos-calendário que influenciam todos os grupos de idade simultaneamente. Compreendem um conjunto complexo de eventos históricos e fatores ambientais como guerras, contrações e expansões econômicas, fome e pandemias de doenças infecciosas, intervenções de saúde pública e avanços tecnológicos. Mudanças no ambiente social, cultural, econômico ou físico podem, por sua vez, levar a mudanças semelhantes na vida de todos os indivíduos num determinado momento no tempo.

Efeitos de Coorte

Mudanças em grupos de indivíduos que experimentam um mesmo evento inicial como o

nascimento ou casamento no mesmo ano ou anos. Coortes de nascimento são a unidade de análise mais comumente examinadas nas análises APC. Uma coorte de nascimento segue a vida junto e encontra os mesmo eventos históricos e sociais nas mesmas idades. Coortes de nascimento que experimentam diferentes condições históricas e sociais em vários estágios de sua vida tem, portanto, diferentes exposições a fatores de risco socioeconômicos, comportamentais e ambientais.

Assim, com o passar do tempo, gerações sucessivas estão expostas a diferentes realidades, diferentes contextos, que resultam em diferentes causas de adoecimento e morte, muitas vezes traduzidas em políticas de atenção à saúde. No caso da ocorrência do câncer do colo do útero encontram-se em questão desde hábitos de vida, que incluem o exercício da sexualidade, até questões relativas à organização dos serviços de saúde. Para se buscar separar e identificar quais os aspectos que podem preponderar influenciando as taxas de mortalidade por essa causa, pode-se utilizar modelos estatísticos que buscam separar o efeito desses três aspectos do tempo que notadamente influem na taxa de mortalidade em geral e nalgumas doenças em particular: a idade, o período e a coorte.

Os primeiros registros que se têm na literatura científica sobre o que veio a ser chamado de efeito de coorte parecem ser os de um artigo publicado originalmente em 1934, baseado nas regularidades observadas nas diagonais de tabelas das taxas de mortalidade na Inglaterra e País de Gales, a partir de 1845, Escócia, a partir de 1860 e Suécia, a partir de 1751⁽¹⁰⁰⁾. Nessas tabelas, com taxas de óbitos por períodos e faixas etárias de 10 anos, os autores encontraram “uma tendência geral para que, números de aproximadamente mesma magnitude, estivessem arrumados na diagonal das tabelas.” Notaram, ainda, que os desvios ao longo das diagonais eram “em geral, erros não sistemáticos em uma ou outra direção, que sugeriam o efeito de causas aleatórias superimpostas a uma média constante... a linha diagonal do diagrama representa o curso de um grupo de pessoas nascido num ano particular... Assim, os números nas diagonais representam as taxas experimentadas por um grupo particular (ou geração) de indivíduos, todos nascidos num ano-calendário particular, passando por sucessivos estágios em suas vidas... A conclusão geral, então, a partir dos diagramas, parece ser que, além dos desvios aleatórios, a mortalidade relativa é aproximadamente constante para cada geração em todos os períodos da vida.”

De acordo com Yang e Land⁽⁹⁹⁾ a essência da análise APC é a identificação e quantificação das diferentes fontes de variação no desfecho de interesse, associadas com efeitos de idade, período e coorte.

Ocorre que a análise de efeitos APC a partir de dados tabulados, como é o caso das taxas de mortalidade, sofre do “problema da identificabilidade”, resultante da relação algébrica entre essas três dimensões. Conseqüentemente, a modelagem desses dados sofre do “problema de identificação do modelo” ou “APC *conundrum*” (do latim, enigma). A exata dependência linear entre A, P e C leva ao que pode ser visto como um caso especial de regressores colineares que produzem, nesse caso, uma matriz singular usada no processo estatístico de estimação. Como uma matriz singular produz múltiplos estimadores dos três efeitos, é difícil separar os verdadeiros efeitos de cada uma dessas dimensões de tempo. Isso significa dizer que pode-se obter uma descrição idêntica dos dados a partir de diferentes conjuntos de parâmetros ⁽¹⁰¹⁾ e, ainda, que dois conjuntos de parâmetros indistinguíveis podem levar a interpretações bastante distintas.

Clayton e Schiffers ⁽¹⁰¹⁾ chamaram a atenção para a utilidade de modelos APC para a análise de variações temporais de taxas de mortalidade por câncer. Entretanto, esses autores enfatizam que a interpretação correta dessas análises depende de um nível prévio de compreensão de matemática aplicada, além daquela exigida de gerações anteriores de epidemiologistas qualificados em medicina o que pode levar à incompreensão ou, segundo ambos, o que seria pior, uma importante super interpretação.

A coorte de nascimento c é definida pela idade a e o período p de ocorrência do evento de interesse. Como a idade e o período são expressos em intervalos, as coortes de nascimento também o são e podem, em alguma medida, se sobrepor. Assim, a coorte c se relaciona com a idade e o período por,

$$c = p + A - a \quad \text{onde} \quad a = \{1, \dots, A\} \quad p = \{1, \dots, P\} \quad c = \{1, \dots, C\}.$$

As taxas para Idade a , Período p e Coorte c são $\lambda_{apc} = m_{apc}/T_{apc}$, onde m_{apc} é o número esperado para o numerador da taxa e T_{apc} representa o número conhecido de pessoas-ano. O número observado de eventos é representado por n_{apc} e serão analisados como tendo sido originados de uma distribuição de Poisson com média m_{apc} . O modelo usado assume que cada fator tem um efeito aditivo no logaritmo da taxa. Assim,

$$\log \lambda_{apc} = \mu + \alpha_a + \pi_p + \gamma_c ,$$

onde μ é o intercepto ou a taxa média justada⁽⁹⁹⁾, os efeitos de idade são representados por α_a , os efeitos de período por π_p , e os efeitos de coorte por γ_c ⁽¹⁰²⁾.

Logo, modelos APC convencionais, como representados na equação acima, se enquadram na classe dos modelos lineares generalizados que podem adquirir várias formas alternativas.

Yang e Land ⁽⁹⁹⁾ detalham o problema da identificabilidade resultante da exata relação linear entre A, P e C. Além destes, diversos autores ⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁵⁾ discutem formas de se estabelecer restrições para lidar com o problema da não-identificabilidade a fim de que os parâmetros possam ser identificados, dando a conhecer cada um dos efeitos que se quer avaliar.

Para tornar o intercepto μ identificável, são necessárias as seguintes restrições:

$$\sum_a \alpha_a = \sum_p \pi_p = \sum_c \lambda_c = 0$$

Os autores citados enfatizam que diferentes restrições levam a diferentes resultados. Assim, não é recomendável a imposição de restrições arbitrárias, sem conhecimento prévio.

Uma restrição interessante é a suavização dos efeitos APC, incorporando a estrutura temporal. Nesse campo uma das abordagens que vem trazendo novas possibilidades é o uso de modelos mistos, atribuindo a cada observação de idade, período ou coorte um parâmetro aleatório. Como restrição, pode-se considerar que cada série de parâmetros tem como *priori* um passeio aleatório, ou seja, há uma dependência entre um ponto e outro da série ordenada. O passeio aleatório não apenas proporciona uma suavização dos efeitos mas também implica em que cada ponto da série “pegue emprestado força” dos pontos adjacentes⁽¹⁰⁶⁾. Esse tipo de modelo pode ser ajustado com uma abordagem bayesiana⁽¹⁰⁵⁾

Assim, cada observação da a , p ou c é naturalmente ordenada, da seguinte forma genérica:

$$x_{j(1)} < x_{j(2)} < \dots < x_{j(Mj)}$$

$$X_j, \quad j = (a, p, c)$$

e, nessa abordagem, cada ponto x_j é uma variável aleatória – $\alpha_a, \pi_p \text{ e } \lambda_c$ – que varia suavemente, sem descontinuidades. Nesse estudo, adotamos um passeio aleatório de primeira ordem (rw1) como *priori*,

$$p(X_j | \tau_j) \propto \exp\left\{-\frac{\tau_j}{2} \sum_{i=2}^j (x_{j(i)} - x_{j(i-1)})^2\right\},$$

sendo o parâmetro de precisão τ o que determina o grau de alisamento. Esses

parâmetros de precisão são chamados de hiperparâmetros e precisam ser estimados a partir dos dados. Isso requer que se incorpore ao modelo distribuições de *hiperprioris* subjetivas e, no presente caso, todas foram tratadas como não informativas e altamente dispersas e distribuições gama próprias atribuídas^(105,106).

Autores tem utilizado a metodologia APC para estudar as variações e tendências da mortalidade pelo CCU em todo o mundo que podem estar associadas à idade, ao período ou à coorte de nascimento.^(103,107-109)

II - OBJETIVOS

II.1 - Geral: Analisar os efeitos de Idade-Período-Coorte na mortalidade por CCU no Brasil no período 1981 – 2010, considerando as diferenças regionais, que se refletem na implementação do Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero do Ministério da Saúde.

II.2 - Objetivos Específicos:

Serão realizados em dois artigos:

1º artigo – A Evolução da Mortalidade por Câncer do Colo do Útero no Brasil: uma discussão sobre Idade, Período e Coorte à luz das diferenças regionais

2º artigo – O Câncer do Colo do Útero como um indicador de acesso aos cuidados de saúde num sistema universal: Como está o Brasil? (*“Cervical Cancer Mortality as an Indicator of Access to Health Care in a Universal System: How is Brazil Doing?”*)

III – Material e métodos

III.1 – População do estudo e fontes de dados

Mulheres com idade igual ou superior a 30 anos. Os dados foram agrupados em faixas etárias e períodos de 5 anos. A coorte de nascimento é definida pela idade da mulher no ano do óbito (período). Como a idade e o período são expressos em intervalos, as coortes podem se sobrepor em alguma medida. A fonte dos dados de mortalidade é o Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde⁽¹¹⁰⁾. As populações foram obtidas na página do DATASUS⁽¹¹¹⁾ onde estão descritas as fontes.

As causas de morte selecionadas foram o câncer do colo do útero, o câncer de útero porção não-especificada e o câncer de corpo do útero (CID9: 180,179 e 182; CID10: C53, C54 e C55), no período de 1981 a 2010, agrupadas em períodos de 5 anos. Além dos códigos relativos ao câncer do colo do útero, foram selecionados também os óbitos registrados como “799 - Out causas mal definidas e desconhecidas” e “R99 Outras causas mal definidas e NE mortalidade”, das CID 9 e 10, respectivamente, para a mesma população e período.

III.2 - O Modelo Idade-Período-Coorte (APC)

A implementação do modelo anteriormente descrito incluiu as covariáveis: macrorregiões brasileiras (1º. artigo) e proporção de mortes registradas como de causa ignorada (2º. artigo).

As equações gerais dos modelos são, portanto:

- 1º. artigo:

$$\eta_{apr} = \log \lambda_{apr} = \log(\text{Pop}_{apr}) + \mu + x_{ra} + x_{rp} + x_{rc[a,p]} + \theta_r$$

- 2º. artigo:

$$\eta_{ap} = \log \lambda_{ap} = \log(\text{Pop}_{ap}) + \mu + x_a + x_p + x_{c[a,p]} + \text{prop_IDCD}$$

Onde:

$a = \{1, \dots, A\}$, $p = \{1, \dots, P\}$, $c = \{1, \dots, C\}$, $r = \{1,2,3,4,5\}$ e

$\text{prop_IDCD} = \% \text{ óbitos causas desconhecidas}$,

sendo μ os interceptos, com *prioris* não informativas.

Para as análises estatísticas utilizamos o software R ⁽¹¹²⁾, as bibliotecas reshape ^(113,114), plyr , Epi ⁽¹¹⁵⁾ e INLA^(116–118). Para a comparação entre modelos optamos por utilizar o *Watanabe Akaike Information Criterion* (WAIC).⁽¹¹⁹⁾

III.3 – Considerações éticas

Esse estudo foi realizado exclusivamente com dados secundários, obtidos de fontes públicas oficiais. Foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz que emitiu o Parecer No. 10/2015 dispensando-o de apreciação pelo sistema CEP/CONEP.

IV – Resultados

IV.1 – Primeiro artigo

A Evolução Da Mortalidade por Câncer do Colo do Útero: Uma Discussão Sobre Idade, Período e Coorte à Luz de Diferenças Regionais

Resumo No Brasil, o câncer do colo do útero (CCU) ainda é um sério problema de saúde pública, sendo a terceira causa de morte por câncer da população feminina. O objetivo deste estudo foi estimar os efeitos de idade, de período e de coorte (APC do inglês *Age-Period-Cohort*) por macrorregião geográfica, a fim de verificar o impacto das políticas de controle do CCU no período de 1981 a 2010. Utilizou-se uma abordagem bayesiana com um modelo multivariado, assumindo uma distribuição de Poisson. Os dados de mortalidade e populacionais foram obtidos no Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Os resultados mostram desigualdades dos efeitos de período e coorte nas macrorregiões, com efeitos de período significativos em todas elas, à exceção da região norte (N). O centro-oeste (CO), sul (S) e sudeste (SE) mostraram um efeito de risco nos períodos iniciais e de proteção nos períodos mais recentes, enquanto na região nordeste (NE) verificou-se o contrário. Os efeitos de coorte, mostraram-se nulos na região Norte (N) e, nas demais regiões, apresentaram um maior risco as coortes nascidas entre 1916 e 1950. No CO, S e SE verificou-se efeito de proteção para as coortes mais jovens, sendo que na região SE após 1950. Os efeitos das regiões mostraram-se significativos nas regiões N e NE. Na região N foram de risco enquanto, na NE, de proteção. Esse achado levou à análise dos óbitos registrados como causa desconhecida (799 e R90 nas CID-9 e CID-10, respectivamente). Discute-se, então, a repercussão dos problemas dos registros das estatísticas vitais sobre a análise da mortalidade pelo CCU no Brasil e suas implicações para a avaliação da implementação do Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero.

Palavras-chave: Câncer do colo do útero; Mortalidade; Modelo APC

Introdução

Não há forma de câncer que melhor documente os efeitos impressionantes do diagnóstico precoce e da eficácia terapêutica sobre as taxas de mortalidade que o câncer do colo do útero (CCU). A evolução no cuidado voltado a esse tipo de câncer - sendo talvez a maior delas a introdução em 1943 do exame de Papanicolau (1883 – 1962) que possibilitou o diagnóstico precoce - permitiu que taxas de mortalidade elevadas, de 27 por 100.000 mulheres nos anos 1930, nos EUA, baixassem para até 1,3 por 100.000 mulheres em alguns estados daquele país⁽¹⁾. Ainda assim, a mortalidade varia consideravelmente nas diferentes regiões do mundo com taxas de menos de 2 óbitos por 100.000 mulheres nos países mais desenvolvidos a 27,6 na África Oriental. Aproximadamente 85% das mulheres que morrem dessa doença em todo o mundo residem em regiões menos desenvolvidas⁽²⁾.

Uma característica marcante do câncer do colo do útero (CCU) é a sua associação consistente, em todas as regiões do mundo, com baixo nível socioeconômico, ou seja, com os grupos que tem maior vulnerabilidade social. Assim, o estudo da evolução da mortalidade por câncer do colo do útero, pode ser utilizado para avaliar aspectos relacionados ao alcance de políticas voltadas para a atenção à saúde, especialmente para a saúde da mulher, bem como possibilita buscar avaliar a influência de fatores relacionados à idade, ao período e à coorte de nascimento das mulheres que vieram a óbito por essa neoplasia.

No Brasil, dados preliminares de 2013⁽³⁾ informam que 5.430 mulheres morreram de CCU (C53 – CID10) naquele ano. Esse número pode chegar a 8.800 se considerarmos as neoplasias malignas de corpo de útero e porção de útero não-especificada (C54-C55 – CID 10). Com programas efetivos de rastreamento, muitas dessas mortes poderiam ser evitadas. Políticas nacionais voltadas para a prevenção do CCU estão disponíveis desde 1985⁽⁴⁾, baseadas, essencialmente, no rastreamento pela citologia do colo do útero. A cobertura prevista é de 85% das mulheres na faixa etária preconizada, de 25 a 64 anos, e que já tiveram atividade sexual⁽⁵⁾. Entretanto, ainda que disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), desde os primeiros registros disponíveis não se observam quedas significativas nas taxas de mortalidade pelo CCU no Brasil. Estudos apontam que essas taxas tiveram um comportamento bastante diverso ao longo do tempo nas diferentes regiões geográficas do país. Um exemplo disso está num estudo de Wünsch e Moncau (2002) sobre padrões regionais e tendências temporais da mortalidade por câncer no Brasil no período de 1980-1995, onde assinalam que “as populações femininas do Norte e Nordeste apresentaram mortalidade mais alta por câncer do colo do útero em relação a de outras regiões.”⁽⁶⁾. Outra análise, a partir das informações obtidas de registros hospitalares de câncer sobre 77.317 casos de CCU atendidos no SUS no período de 2000 a 2009, mostrou que a maior parte das mulheres tinham menos de 50 anos, eram de cor parda, com ensino fundamental incompleto, casadas e com o estágio III sendo o mais frequente⁽⁷⁾.

Os modelos de idade, período e coorte (APC do inglês *Age-Period-Cohort*) aplicados à análise da mortalidade buscam estimar os efeitos de cada um desses elementos sobre as taxas observadas⁽⁸⁾. É mais intuitivo pensar na idade como um fator associado à mortalidade (efeito de idade). Entretanto, hábitos de vida que afetam toda uma geração (efeito de coorte) ou eventos que ocorram num dado momento e que afetam diversas gerações, como, por exemplo, o surgimento de uma nova técnica diagnóstica, também podem impactar a mortalidade por determinada causa (efeito de período).

Diversos estudos tem buscado estimar os efeitos das dimensões temporais de Idade-Período-Coorte na avaliação das tendências na mortalidade por CCU, no Brasil e no exterior. O primeiro que conhecemos foi realizado por Barrett ⁽⁹⁾ para investigar a mortalidade por CCU na Inglaterra e País de Gales, entre 1951-1970, motivado pelas diferenças observadas entre diferentes países e grupos populacionais específicos. A esse estudo sucederam inúmeros outros dentre os quais destacamos alguns ⁽¹⁰⁻¹⁸⁾ que ilustram diferentes abordagens metodológicas e escolhas de restrições para lidar com o “*conundrum* APC”, um problema da

estimativa de parâmetros, decorrente da colinearidade entre esses três fatores. Avanços recentes na modelagem estatística bayesiana permitem incluir o efeito de covariáveis nos modelos APC⁽¹⁹⁾, com tempos computacionais reduzidos⁽²⁰⁾, viabilizando uma análise conjunta da mortalidade por CCU no Brasil, incorporando no modelo estimativas de diferenças regionais.

Nesse trabalho analisamos os efeitos de idade, período e coorte sobre as taxas de mortalidade por CCU no período de 1981-2010, considerando as macrorregiões geográficas brasileiras.

Material e Métodos

População do estudo

A população do estudo é constituída de mulheres com idade igual ou superior a 30 anos. Os dados foram agrupados em faixas etárias e períodos de 5 anos. A coorte de nascimento é definida pela idade da mulher no ano do óbito (período). Como a idade e o período são expressos em intervalos, as coortes podem se sobrepôr em alguma medida. A fonte dos dados de mortalidade é o Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde⁽³⁾. As populações foram obtidas na página do DATASUS⁽²¹⁾ onde estão descritas as fontes.

As causas de morte selecionadas foram o câncer do colo do útero, o câncer do útero porção não-especificada e o câncer do corpo do útero (CID9: 180,179 e 182; CID10: C53, C54 e C55), no período de 1981 a 2010, agrupadas em períodos de 5 anos. Além dos códigos relativos ao câncer do colo do útero, selecionamos também os óbitos registrados como “799 - Out causas mal definidas e desconhecidas” e “R99 Outras causas mal definidas e NE mortalidade”, das CID 9 e 10, respectivamente, para a mesma população e período.

Abordagem estatística

O modelo idade-período-coorte (APC do inglês, *Age-Period-Cohort*) tem por objetivo identificar, separadamente os efeitos da idade, do período e da coorte sobre as taxas de mortalidade⁽²²⁾. A coorte se relaciona com os índices de idade e período por

$$c = p + A - a ,$$

onde $a = \{1, \dots, A\}$, $p = \{1, \dots, P\}$ e $c = \{1, \dots, C\}$

e as taxas para Idade a , Período p e Coorte c são $\lambda_{apc} = m_{apc}/T_{apc}$, onde m_{apc} é o número esperado para o numerador da taxa e T_{apc} representa o número conhecido de pessoas-ano. O número observado de eventos é representado por n_{apc} e serão analisados como tendo sido originados de uma distribuição de Poisson.

No modelo a ser utilizado assume-se que cada fator tem um efeito aditivo no logaritmo da taxa, onde os efeitos de idade são representados por α_a , os efeitos de período por π_p , os efeitos de coorte por γ_c e os efeitos das regiões por θ_r :

$$\log \lambda_{apc} = \mu + \alpha_{ar} + \pi_{pr} + \gamma_{rc[a,p]} + \theta_r,$$

onde o índice da coorte $c = 1, \dots, C$ é dado por $c = A - a + p$.⁽²³⁾

Separar os efeitos de cada fator exige assumir algumas restrições pois a colinearidade resultante da relação algébrica entre essas 3 dimensões de tempo resulta num problema de identificabilidade das estimativas - o “*conundrum APC*” (do latim, enigma)⁽²²⁾. Optamos por uma abordagem bayesiana assumindo um passeio aleatório de primeira ordem como alisamento para os efeitos de idade, período e coorte a fim de melhorar a estimação e facilitar a predição⁽¹⁹⁾ utilizando o INLA^(20,24).

Cada observação da a , p ou c é naturalmente ordenada, da seguinte forma genérica:

$$x_{j(1)} < x_{j(2)} < \dots < x_{j(Mj)}$$

$$x_j, \quad j = (a, p, c)$$

E, nessa abordagem, cada ponto x_j é uma variável aleatória - α_a, π_p e γ_c - que varia suavemente, sem descontinuidades. Para tal, adota-se um passeio aleatório de primeira ordem (rw1) como *priori*,

$$p(x_j | \tau_j) \propto \exp\left\{-\frac{\tau_j}{2} \sum_{i=2}^J (x_{j(i)} - x_{j(i-1)})^2\right\}$$

sendo o parâmetro de precisão τ o que determina o grau de alisamento. Todos os parâmetros de precisão foram tratados como desconhecidos e altamente dispersos e distribuições gama próprias atribuídas. Além disso, essa abordagem permite a inclusão de covariáveis, nesse estudo as macrorregiões brasileiras⁽²⁵⁾.

A equação geral do modelo é, portanto:

$$\eta_{apr} = \log \lambda_{apr} = \log(\text{Pop}_{apr}) + \mu + x_{ra} + x_{rp} + x_{rc[a,p]} + \theta_r,$$

$$a = \{1, \dots, A\}, \quad p = \{1, \dots, P\}, \quad c = \{1, \dots, C\} \text{ e } r = \{1, 2, 3, 4, 5\} \quad 37$$

onde:

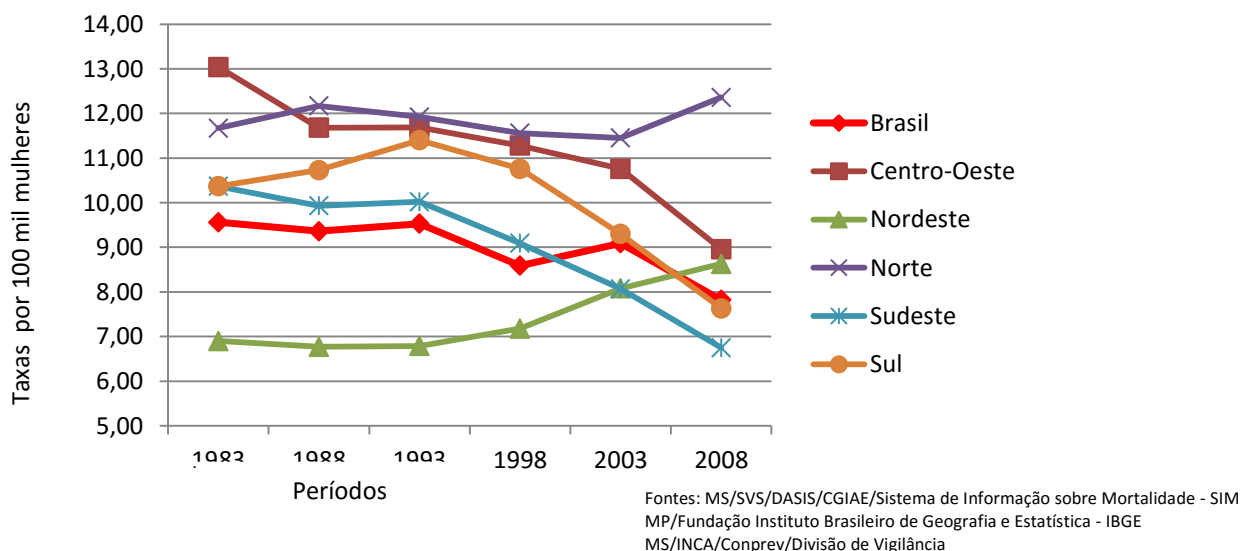
sendo μ_r o intercepto, com uma *priori* não informativa.⁽¹⁹⁾

A tabulação, elaboração de gráficos e análise dos dados foi realizada utilizando planilhas eletrônicas e o *software* R 3.2.1⁽²⁶⁾ com as bibliotecas *reshape*⁽²⁷⁾, *plyr*⁽²⁸⁾, *Epi*⁽²⁹⁾ e *INLA*^(20,30,31).

Resultados

Na Figura 1 observa-se uma diferença importante entre as curvas das diferentes regiões no período analisado, sendo a linha que representa o Brasil uma média das demais. Chama a atenção, sobretudo, o comportamento das regiões Nordeste (NE) e Norte (N). A região NE apresenta as menores taxas entre todas as regiões no início do período e, como a região N, apresenta um expressivo crescimento das taxas, a primeira a partir do período 1991-1995 e a segunda, uma década depois, a partir do período 2001-2005.

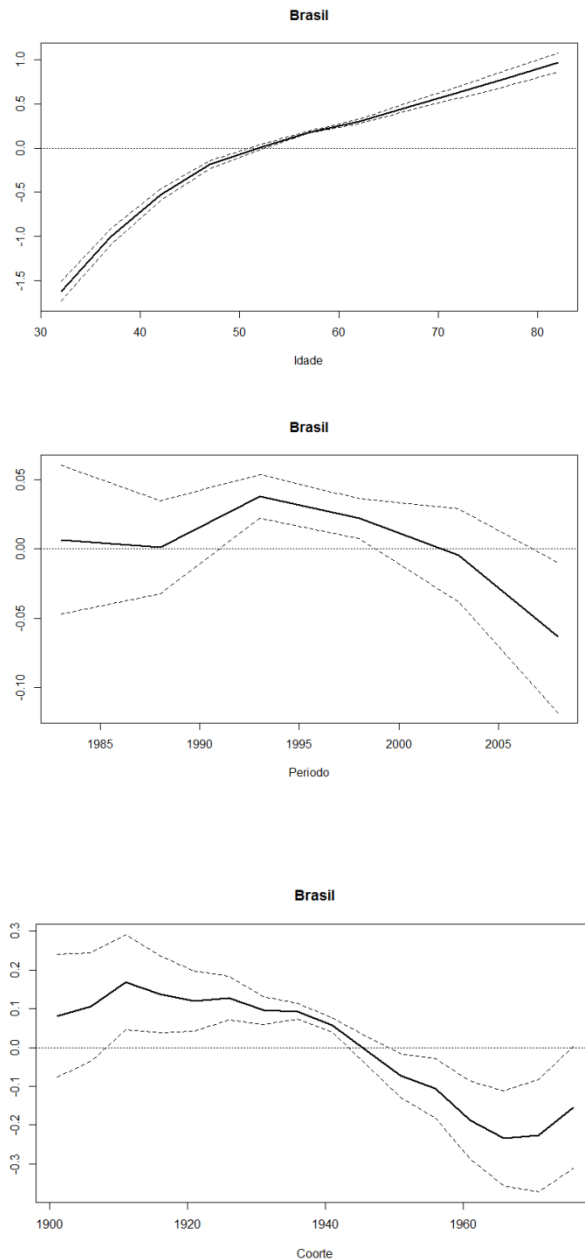
Figura 1 – Taxas brutas de mortalidade por CCU de mulheres de 30 anos e mais no período 1981 - 2010, Brasil e regiões



A figura 2 apresenta as curvas dos efeitos estimados simultaneamente, para cada componente, para todo o Brasil. O efeito da idade é o mais importante, crescente e com pequenos intervalos de credibilidade. O efeito de período, inicialmente nulo, cresce no final da década de 80 e início dos anos 90, caindo depois quase linearmente. O efeito de coorte mostra uma tendência à diminuição até cerca de 1970 quando volta a crescer, embora com um

intervalo de credibilidade alargado dada a idade das mulheres nascidas após aquele ano, que ainda não atingiram as faixas etárias de maior risco de morrer por CCU. Evidentemente, os intervalos de credibilidade são menores nos períodos e nas coortes em que há mais dados.

Figura 2 – Gráficos dos efeitos de idade, período e coorte, população feminina de 30 anos e mais, para o Brasil, 1981-2010



Os gráficos do modelo que inclui os efeitos aleatórios das macrorregiões (Figura 3)

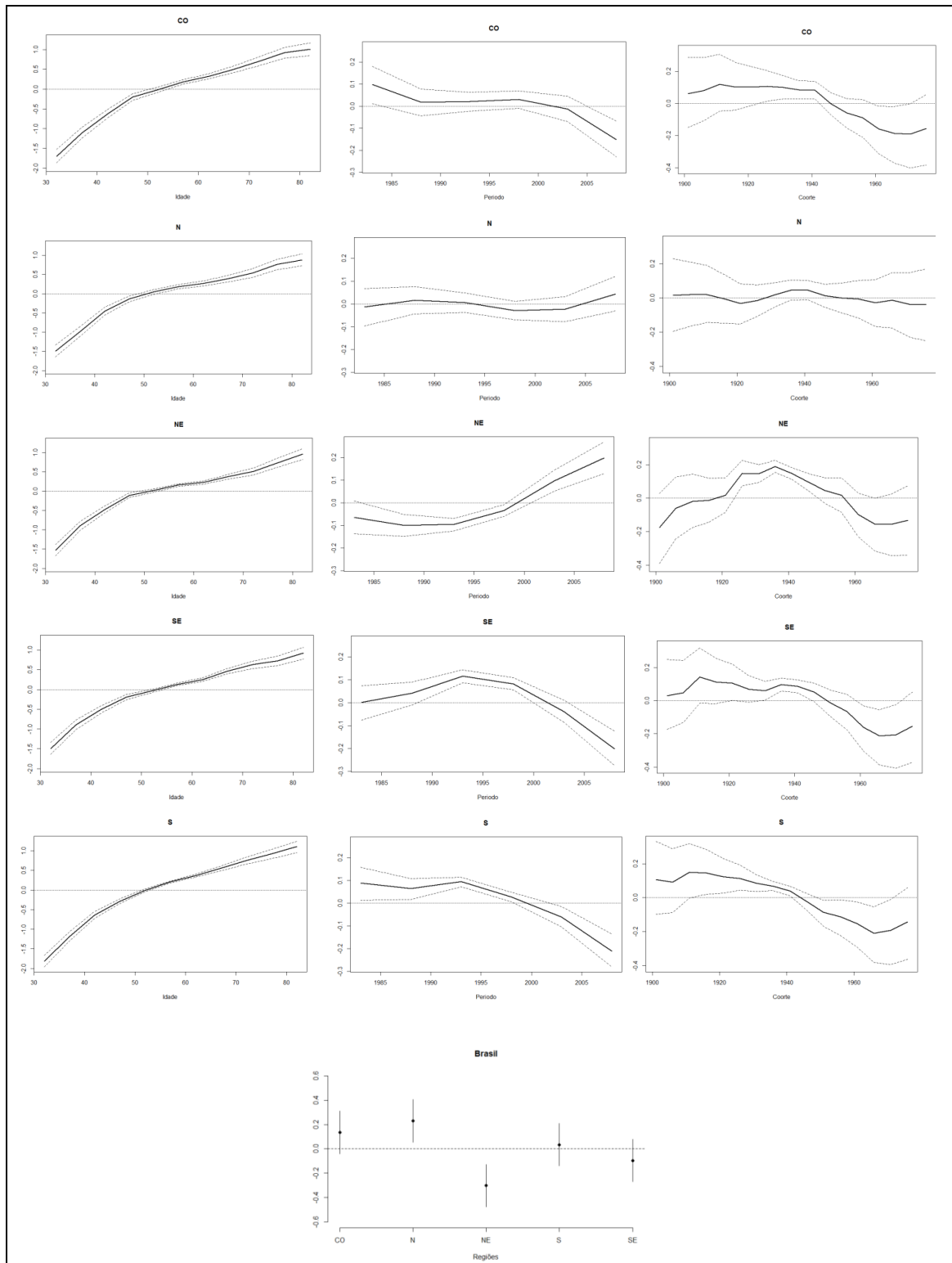
permitem visualizar, separadamente, os efeitos de idade, período e coorte em cada uma delas. Assim, é possível observar que o efeito da idade é crescente em todas as regiões, com intervalos de credibilidade estreitos, que se alargam discretamente tanto nas faixas etárias mais jovens quanto nas idades mais avançadas. Entretanto, a inclinação da curva é maior a partir dos 55 anos, aproximadamente, nas regiões CO, SE e S em relação às regiões N e NE, compatível com uma taxa de mortalidade mais elevada nas idades mais avançadas nas regiões CO, SE e S.

Os efeitos estimados de período são praticamente nulos nas regiões CO e N, sendo que na região CO tendem a decrescer a partir do meio do período 2001-2005; na região NE após um decréscimo muito discreto no período inicial, tem um crescimento constante e significativo, em todo o período estudado; na região S, após um período inicial de risco constante, acima do valor nulo, observa-se um decréscimo após cerca de 1993, sempre com um intervalo de credibilidade que não inclui o valor nulo. Os efeitos de período na região SE tem um outro comportamento, mostrando uma tendência ao crescimento do início do período do estudo até o início dos anos '90 quando passam a decrescer, de modo mais suave que o observado na região S mas igualmente constante.

Praticamente não se observam efeitos de coorte nas coortes mais antigas, possivelmente dada a rarefação dessas populações. Entretanto, na região SE o intervalo de credibilidade deixa de incluir o valor nulo a partir das coortes de, aproximadamente 1930, e o efeito vai decrescendo de maneira suave, até as coortes mais recentes. Na região S esse efeito passa a ser observado perto dos anos '20, são ligeiramente decrescentes até, aproximadamente as coortes de 1940 e, daí em diante, decrescem, numa forma mais abrupta que na região SE. Nas regiões CO e N, sobretudo nessa última, os intervalos de credibilidade são bastante alargados em todo o escopo da análise sendo que, na região CO se observa um decréscimo a partir das coortes nascidas após 1940. Na região NE, embora com os mesmos intervalos de credibilidade alargados nas coortes extremas, é onde se observa um efeito mais acentuado. Observa-se um efeito crescente e significativo abrangendo as coortes de nascimento da 2ª metade dos anos '20 até próximo aos anos '40 e, a partir de então, um decréscimo que persiste até as coortes mais recentes.

O gráfico que ilustra os efeitos das regiões mostra um efeito de risco aumentado para a região N e, contrariamente ao esperado, um efeito de proteção significativo para a região NE. Os efeitos estimados para as demais regiões não se mostraram significativos.

Figura 3 – Gráficos dos efeitos de idade, período e coorte por regiões e dos efeitos das regiões, população feminina de 30 anos e mais, Brasil, 1981-2010



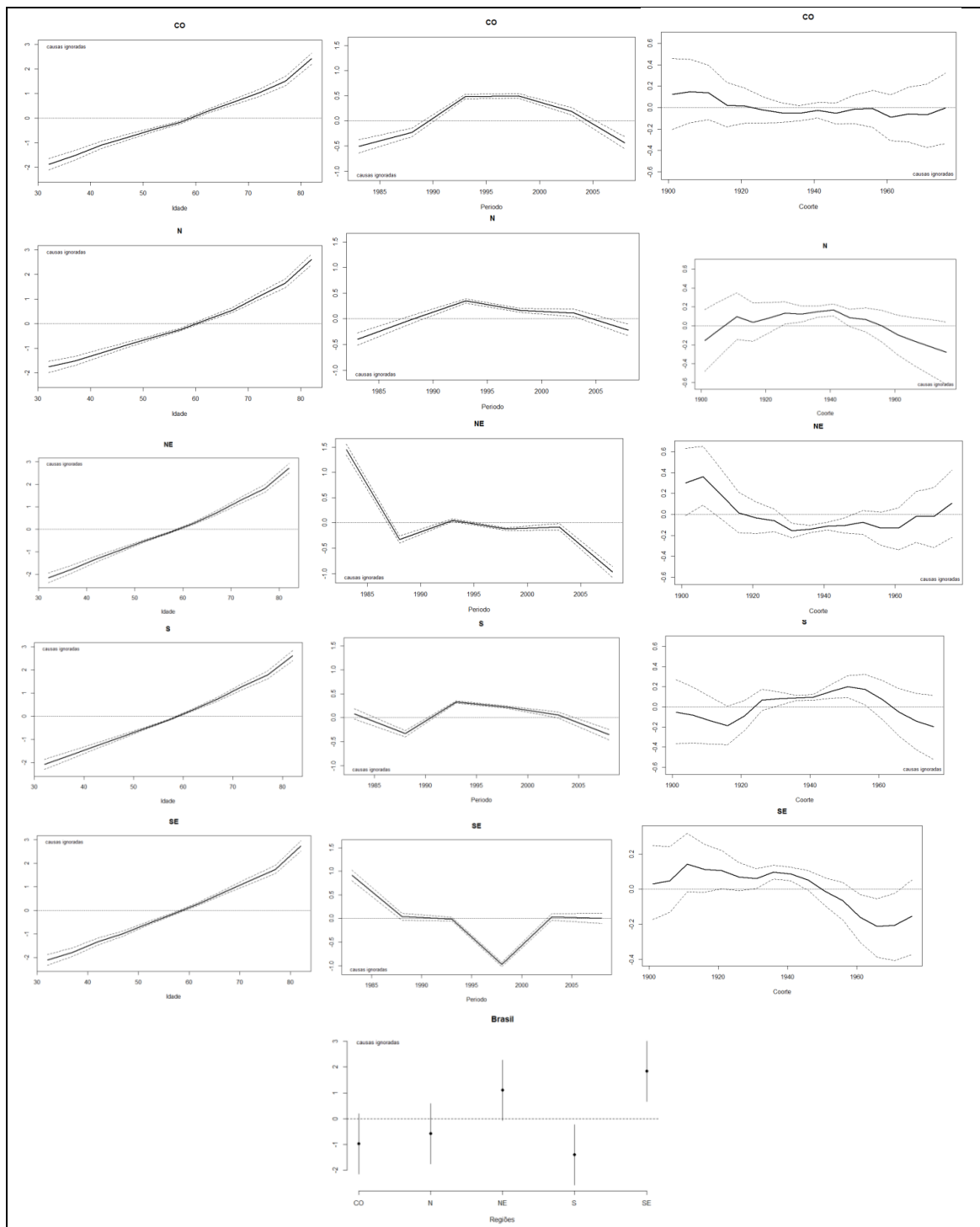
Além do modelo que inclui as regiões como efeitos aleatórios permitir a visualização dos efeitos de idade, período e coorte em cada uma delas, comparando-o com aquele que não

inclui a região, vê-se que este apresenta um melhor ajuste que aquele, expresso por um menor Watanabe Akaike Information Criterion (WAIC)⁽³²⁾ (3122.56 e 10730.41, respectivamente).

Os resultados encontrados, diversos daqueles esperados, exigiram que aprofundássemos a análise das taxas de mortalidade por CCU. Assim, realizamos uma análise das causas de óbito registradas como “outras causas mal definidas e não especificadas de mortalidade” (799 e R99 das CID-9 e CID-10, respectivamente) na população feminina da mesma faixa etária e no mesmo período. O que se observa preliminarmente é que o número de óbitos registrados com esses códigos é expressivamente maior que o de óbitos por CCU. Nas faixas etárias com 70 anos ou mais esse número foi até 14 vezes maior. Assim, ajustando um modelo que tem como desfecho a mortalidade por causas ignoradas obtém-se gráficos (figura 4) que ilustram como os efeitos APC se comportam nas diferentes regiões.

Em relação aos efeitos de idade, o intervalo de credibilidade é bastante estreito e distante do valor nulo, mesmo nas faixas etárias extremas. A magnitude do número de casos registrados como “outras causas mal definidas e não especificadas de mortalidade” resulta em estimativas de efeitos de período também bastante precisas e significativas em todo o escopo da análise. Nas regiões NE e SE é onde apresentam maior magnitude. Em ambas tem um importante decréscimo no período inicial. Na região CO, crescem até o início da década de '90, se estabilizam, e decrescem a partir do final da década. Na região S, após um decréscimo inicial até o final da década de '80, permanecem nulos até o início dos anos '90 quando apresentam uma queda abrupta, voltam a crescer, e passam a decrescer suavemente a partir de cerca de 1995. O padrão da região NE é peculiar, com efeitos de período bastante importantes no início da década de '80 e uma queda acelerada até um pouco além da metade dos anos '80. A partir de então, mantém-se estáveis no valor nulo até os primeiros anos do início dos anos 2000, quando retomam uma tendência ao decréscimo.

Figura 4 – Gráficos dos efeitos de idade, período e coorte das “outras causas mal definidas e não especificadas de mortalidade” na população feminina de 30 anos e mais, considerando as macrorregiões



DISCUSSÃO

Nesse artigo foi possível avaliar conjuntamente os efeitos de idade, período e coorte e incluir uma covariável, estimando, além dos três efeitos, o efeito de cada macrorregião brasileira. Isso se tornou possível em função da abordagem metodológica utilizada que enriquece os estudos de efeitos APC pois, ao mesmo tempo em que supera o problema da identificabilidade dos efeitos usando como restrição um passeio aleatório de primeira ordem, permite estimar efeitos de outros fatores sobre as taxas de mortalidade.

O efeito da idade é o mais fácil de ser compreendido dado o processo biológico de envelhecimento e, como esperado, é crescente e observável em todo o período do estudo e nas coortes e regiões analisadas. Entretanto, a menor inclinação das curvas que se observa nas regiões N e NE reflete uma concentração da mortalidade nas mulheres mais jovens naquelas regiões, o que, dadas as características do CCU, pode ser consequente às diferenças socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde existentes no país. Apenas a partir de 2012⁽³³⁾ todas as unidades da federação passaram a dispor de um hospital do SUS credenciado para atendimento oncológico.

O efeito de período parece crescer até cerca de 1990-1994 quando começa a decrescer linearmente. Esse achado poderia ser consequência de políticas públicas implementadas a partir do final da década de '80, cujo efeito passaria a ser percebido após alguns anos, dada a história natural do CCU. Entretanto, diferentemente de outros países, não se observou uma queda importante das taxas de mortalidade a partir dessas políticas. Estudos mencionam que, para o país como um todo, as taxas de mortalidade permaneceram virtualmente estáveis nos últimos 30 anos^(34,35).

Há consenso na literatura em relação a atribuir a diminuição das taxas de mortalidade à implementação de programas de rastreamento bem sucedidos⁽³⁶⁾. Estudo que se utiliza dos dados obtidos no Inquérito de Saúde Mundial realizado pela Organização mundial da Saúde (OMS) em 57 países de todos os níveis de desenvolvimento socioeconômico⁽³⁷⁾, comenta que as taxas encontradas nos países de alta renda nos anos 1960 – 70 eram similares às aquelas encontradas hoje nos países em desenvolvimento e que essas são grandemente creditadas aos programas efetivos de rastreamento. Em relação ao Brasil, este mesmo estudo comenta que, assim como na China, encontram-se desigualdades pronunciadas na cobertura efetiva do rastreamento entre os quintis mais pobres e os mais ricos da população. Isso pode explicar as diferenças encontradas nos efeitos de período e coorte observados quando se inclui na análise

as macrorregiões brasileiras. Estudo realizado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) em 2010⁽³⁸⁾ descreve as diferenças do Índice de Desenvolvimento Humano entre as regiões e comenta que “nas regiões Norte e Nordeste, nenhum município apresenta-se como tendo Muito Alto Desenvolvimento Humano, o que demonstra a persistência, no país, de desigualdades regionais expressivas. Com efeito, na Região Nordeste, 61% dos municípios encontram-se na faixa de Baixo Desenvolvimento Humano, enquanto, na Região Norte, os municípios nessa faixa representam 40%”. Corroborando esses achados, Pales e Santos⁽³⁹⁾ comentam que “as regiões brasileiras possuem dinâmicas socioeconômicas diferenciadas. Dentre os dez estados com as menores rendas *per capita* do Brasil, no ano de 2010, todos se situavam nas regiões Norte e Nordeste, com rendas médias inferiores a R\$ 600,00, muito abaixo da média nacional, de R\$ 830,35. Dessa forma, pensar a “questão regional” é fundamental para o entendimento das desigualdades sociais no Brasil.”.

Em estudo que aborda aspectos históricos do rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil, Teixeira e Löwy⁽⁴⁰⁾ relatam que a citologia cervical foi antecedida pela colpocitologia como método preferencial, o que segundo esses autores refletia uma mistura de interesses profissionais, políticas governamentais e iniciativas filantrópicas regionais e locais. Ainda segundo o mesmo estudo, o crescimento da colposcopia no Brasil - com suas características de ser um método originado num consultório ginecológico e baseado em visitas regulares a um especialista – pode ter sido favorecido por políticas de saúde que promoviam cuidados de saúde da iniciativa privada ou filantrópica e não via os tumores malignos como um problema de saúde pública. Os mesmos autores referem que, no início dos anos 1970, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) sublinhou a importância do câncer do colo do útero como um importante problema de saúde pública e passou a encorajar campanhas de prevenção baseadas no uso do teste de Papanicolaou, uma abordagem que já era favorecida por alguns especialistas brasileiros. Entre os anos 1940 – 1960 o objetivo do rastreamento era detectar uma malignidade já existente. A partir de então é que se passou a buscar alterações pré-malignas, tornando-se de fato uma atividade de prevenção.

Assim, considerando a trajetória de implantação dos métodos de rastreamento, uma análise de efeitos de idade-período-coorte sobre a mortalidade pelo CCU no Brasil não pode desconsiderar que a expansão do rastreamento pelo exame de Papanicolaou não se deu de maneira uniforme em todo o país. Um estudo refere que em meados dos anos 1960 começam a surgir, ainda de forma autônoma e desconexa, algumas campanhas de massa para a detecção de câncer do colo do útero. Porto Alegre, Bahia, e principalmente São Paulo foram precursores dessas iniciativas ⁽⁴¹⁾. Além disso, as desigualdades socioeconômicas regionais

apontadas acrescentaram mais dificuldades às já existentes e inerentes à técnica. Gakidou et cols.⁽³⁷⁾ assinalam que embora os programas voltados para o câncer do colo do útero também requeiram recursos humanos e infraestrutura laboratorial, a OMS identificou a cobertura do rastreamento como um componente crucial para a provisão de prevenção efetiva e que um rastreamento de qualidade é o componente dos programas menos suscetível a soluções puramente financeiras, diferentemente de comprar equipamentos, treinar pessoal ou assegurar controle de qualidade laboratorial.

Ainda que, desde 1985, o Plano de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM)⁽⁴⁾ tivesse identificado que o câncer do colo do útero e da mama apresentavam altas taxas de morbimortalidade atribuídas às baixas coberturas dos serviços e que, para o câncer do colo do útero, já havia uma tecnologia simples e de baixo custo para o diagnóstico de estágios pré-cancerosos, comprovadamente eficiente e de menor custo que o tratamento de casos avançados, menos de 2% da população feminina eram atendidos nessa necessidade. Somente em 1995, o Ministério da Saúde reconheceu a necessidade de um programa de âmbito nacional⁽⁴²⁾. Levando em conta a história natural do câncer de colo do útero, fica claro que efeitos de período sobre as taxas de mortalidade atribuíveis ao início da atividade de rastreamento só seriam observados após alguns anos. Assim, algumas mudanças observadas nas taxas de mortalidade podem ter ocorrido em função da melhoria dos registros das causas de óbito.

O Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, iniciado em 1979, vem sendo aperfeiçoado e isso pode ser verificado pela diminuição dos óbitos registrados como “outras causas mal definidas e não especificadas de mortalidade” (799 e R99 das CID-9 e CID-10, respectivamente). Sabe-se, também, que políticas voltadas para um agravo específico tendem a melhorar o registro dos casos. Essa pode ser uma explicação para o efeito de período encontrado na região NE. O gráfico dos efeitos aleatórios de período das causas de óbito não-especificadas das mulheres no mesmo período e faixa etária no NE (Figura 4) é quase o espelho daquele encontrado para as taxas de mortalidade pelo CCU (Figura 3). Desse modo, um efeito que aparece como protetor na região NE pode ser devido, na realidade, ao subregistro dos óbitos pelo CCU. De acordo com Silva e cols.⁽⁴³⁾ as falhas no registro das causas específicas de óbito contribuem para mascarar o quadro real da mortalidade feminina por essa causa, embora tenha havido melhorias no registro do CCU, sobretudo após a implementação de programas voltados ao controle do CCU. O mesmo estudo buscou corrigir as taxas de mortalidade pelo CCU para o Brasil, redistribuindo os óbitos registrados como “neoplasia maligna de útero porção NE”, e observou-se que as correções evidenciaram um aumento nas

mesmas colocando o CCU como a 2ª causa de morte na população feminina e não como a 4ª como é assumido oficialmente com base nas estatísticas não corrigidas.

Estudos de efeitos de idade, período e coorte sobre a mortalidade por CCU realizados nos municípios de São Paulo, Rio de Janeiro e no estado de Minas Gerais ^(44,45) encontraram efeitos significativos de período e coorte na redução das taxas de mortalidade pelo CCU, com um efeito de proteção a partir dos anos 2000 e para as coortes nascidas a partir de 1960 que os autores atribuem à atividade de rastreamento. Entretanto, autores que encontraram esse efeito de coorte a partir dos anos '60 em Hong Kong⁽¹⁵⁾ comentam que este pode estar mascarando uma interação idade-período. Mulheres que tinham 40 anos quando, nos anos '60, foi disponibilizado o exame e que, na realidade, pertencem à coorte nos anos '20, teriam se beneficiado dessa técnica.

No presente estudo, os efeitos de coorte podem ser observados em todas as coortes analisadas e, mesmo que o intervalo de credibilidade seja alargado nas coortes mais antigas e nas mais recentes, dada a rarefação dos dados dessas populações, pode-se ver alguma mudança, sempre com diferenças entre as regiões. Como o efeito de coorte é resultado de mudanças a longo prazo, seria necessário investigar com maior profundidade hábitos geracionais para melhor compreendê-los. Mudanças no comportamento sexual feminino que levaram, por exemplo, a uma expressiva redução da taxa de fecundidade ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ entre os anos de 1940 e 2010, de 6,16 para 1,90 filhos por mulher, também não foram uniformes em todo o país. Na região Norte, no censo de 2010, uma mulher ao final de seu período fértil teria, em média, 2,47 filhos, portanto a única com uma fecundidade acima do nível de reposição. Além disso, embora, historicamente, o padrão de fecundidade brasileiro fosse concentrado nas mulheres mais jovens dentro do período fértil, isso vem mudando, com um aumento na participação relativa das mulheres acima de 30 anos de idade.⁽⁴⁷⁾

Os diversos estudos existentes que buscam os efeitos APC sobre a mortalidade pelo CCU, embora se utilizem de metodologias estatísticas bastante diversificadas, não incluem covariáveis em seus modelos. O modelo que mais se aproxima do que adotamos, embora sem o uso de covariáveis, foi o utilizado por Leung et cols. ⁽¹⁵⁾ estudando os efeitos APC na mortalidade por CCU em Hong Kong de 1972 a 2001. Com a finalidade de compará-las, esses autores se utilizam de duas abordagens estatísticas em sua análise – uma abordagem frequentista por máxima verossimilhança e uma abordagem Bayesiana – e comentam que obtiveram, de um modo geral, resultados mais consistentes com a abordagem Bayesiana.

Com a modelagem usada em nosso estudo foi possível verificar que os efeitos APC, quando se inclui as macrorregiões na análise, são distintos. Esse achado nos estimula a aprofundar essa análise buscando explorar, em estudos futuros, efeitos de outros fatores. Como vimos, o aperfeiçoamento do Sistema de Informações sobre Mortalidade tem reflexos importantes nessa análise que precisam ser melhor compreendidos. Entendemos que assim, conhecendo melhor os fatores que de fato ainda contribuem para as altas taxas de mortalidade por essa causa evitável, possamos contribuir para um aprimoramento das atividades relacionadas ao controle do câncer do colo do útero.

REFERÊNCIAS

1. NIH Fact Sheets - Cervical Cancer [Internet]. [cited 2015 Mar 18]. Available from: <http://report.nih.gov/nihfactsheets/viewfactsheet.aspx?csid=76>
2. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cited 2015 Mar 18]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
3. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
4. Ministério da Saúde, Secretaria nacional de Programas Especiais de Saúde, Divisão Nacional de Saúde Materno-Infantil. Assistência Integral à Saúde da Mulher: Bases de Ação Programática [Internet]. Centro de Documentação do Ministério da Saúde; 1985 [cited 2015 Mar 18]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_integral_saude_mulher.pdf
5. Instituto Nacional de Câncer (Brazil). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2011.
6. Wunsch FV, Moncau JEC. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48(3):250–7.
7. Thuler LCS, Bergmann A, Casado L. Perfil das pacientes com câncer do colo do útero no Brasil, 2000-2009: estudo de base secundária. *Rev Bras Cancerol.* 2012;58(3):351–7.
8. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: age–period and age–cohort models. *Stat Med.* 1987;6(4):449–67.

9. Barrett JC. Age, time and cohort factors in mortality from cancer of the cervix. *J Hyg (Lond)*. 1973 Jun;71(2):253–9.
10. Zheng T, Holford TR, Ma Z, Chen Y, Liu W, Ward BA, et al. The Continuing Increase in Adenocarcinoma of the Uterine Cervix: A Birth Cohort Phenomenon. *Int J Epidemiol*. 1996 Apr 1;25(2):252–8.
11. Wang PD, Lin RS. Age-period-cohort analysis of cervical cancer mortality in Taiwan, 1974-1992. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 Aug;76(7):697–702.
12. Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ*. 1999 May 8;318(7193):1244–5.
13. Llorca J, Prieto MD, Delgado-Rodríguez M. Increase in cervical cancer mortality in Spain, 1951-1991. *J Epidemiol Community Health*. 1999 Jul;53(7):408–11.
14. Li H, Jin S, Xu H x, Thomas DB. The decline in the mortality rates of cervical cancer and a plausible explanation in Shandong, China. *Int J Epidemiol*. 2000 Jun;29(3):398–404.
15. Leung GM, Woo PPS, McGhee SM, Cheung ANY, Fan S, Mang O, et al. Age-period-cohort analysis of cervical cancer incidence in Hong Kong from 1972 to 2001 using maximum likelihood and Bayesian methods. *J Epidemiol Community Health*. 2006 Aug;60(8):712–20.
16. Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Nakamura T. Comparison of trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan, using an age-period-cohort model. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2011;12(4):879–88.
17. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: Impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer*. 2013 Oct;49(15):3262–73.
18. Uchida H, Kobayashi M, Hosobuchi A, Ohta A, Ohtake K, Yamaki T, et al. Age, period, and birth cohort-specific effects on cervical cancer mortality rates in Japanese women and projections for mortality rates over 20-year period (2012-2031). *Nihon Eiseigaku Zasshi Jpn J Hyg*. 2014;69(3):215–24.
19. Knorr-Held L, Rainer E. Projections of lung cancer mortality in West Germany: a case study in Bayesian prediction. *Biostatistics*. 2001 Mar 1;2(1):109–29.

20. Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol.* 2009;71(2):319–92.
21. TabNet Win32 3.0: População Residente - Brasil [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popuf.def>
22. Yang Yang, Kenneth C. Land. *Age-Period-Cohort Analysis: New Models, Methods and Empirical Applications*. 1st ed. Chapman & Hall / CRC Interdisciplinary Statistics; 2013.
23. Holford TR. The Estimation of Age, Period and Cohort Effects for Vital Rates. *Biometrics.* 1983 Jun;39(2):311.
24. Rue H, Martino S, Lindgren F, Simpson D, Riebler A, Krainski ET. *INLA: Functions which allow to perform full Bayesian analysis of latent Gaussian models using Integrated Nested Laplace Approximation*. 2014.
25. Held L, Riebler A. A conditional approach for inference in multivariate age-period-cohort models. *Stat Methods Med Res.* 2012 Aug 1;21(4):311–29.
26. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013. Available from: <http://www.R-project.org/>
27. Wickham, Hadley. Reshaping data with the reshape package. *J Stat Softw* [Internet]. 2007;21(12). Available from: <http://www.jstatsoft.org/v21/i12/paper>
28. Wickham H. The Split-Apply-Combine Strategy for Data Analysis. *J Stat Softw.* 2011;40(1):1–29.
29. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M. *Epi: A Package for Statistical Analysis in Epidemiology* [Internet]. 2014. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=Epi>
30. Lindgren F, Rue H. Bayesian Spatial Modelling with R-INLA. [cited 2015 Mar 19]; Available from: <http://www.math.ntnu.no/inla/r-inla.org/papers/jss/lindgren.pdf>
31. Lindgren F, Rue H avarð, Lindström J. An explicit link between Gaussian fields and Gaussian Markov random fields: the stochastic partial differential equation approach. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol.* 2011;73(4):423–98.

32. Ward EJ. A review and comparison of four commonly used Bayesian and maximum likelihood model selection tools. *Ecol Model*. 2008 Feb;211(1-2):1–10.
33. Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2015 Mar 25]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0102_03_02_2012.html
34. Azevedo e Silva A e, Girianelli VR, Gamarra CJ, Bustamante-Teixeira MT. Cervical cancer mortality trends in Brazil, 1981-2006. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(12):2399–407.
35. Girianelli VR, Gamarra CJ, Azevedo e Silva G. Disparities in cervical and breast cancer mortality in Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2014 Jun;48(3):459–67.
36. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *The Lancet*. 2004;364(9430):249–56.
37. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med*. 2008;5(6):e132.
38. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. – Brasília: PNUD, Ipea, FJP, 2013. PNUD Brasil; 2013.
39. PALES RC, SANTOS GR. DESENVOLVIMENTO REGIONAL: UMA ANÁLISE SOCIOECONÔMICA DAS MACRORREGIÕES BRASILEIRAS. [cited 2015 Apr 2]; Available from: <http://www.2coninter.com.br/artigos/pdf/929.pdf>
40. Teixeira LA, Lowy I. Imperfect tools for a difficult job: Colposcopy, “colpocytology” and screening for cervical cancer in Brazil. *Soc Stud Sci*. 2011 Aug 1;41(4):585–608.
41. TEIXEIRA LA. Dos gabinetes de ginecologia às campanhas de rastreamento: a trajetória do controle do câncer de colo do útero no Brasil. [cited 2015 Mar 23]; Available from: http://www.snh2013.anpuh.org/resources/anais/27/1363873158_ARQUIVO_Anpuh.pdf
42. INCA - Ações e Programas no Brasil - Controle do Câncer do Colo do Útero [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/
43. Girianelli VR, Gamarra CJ, Bustamante-Teixeira MT, others. Cervical cancer mortality trends in Brazil, 1981-2006. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(12):2399–407.

44. Meira KC, Silva GA e, da Silva CMFP, Valente JG. Efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer do colo uterino. Rev Saúde Pública. 2013 Jun;47(2):274–82.
45. Meira KC, Ferreira AA, da Silva CMFP, Valente JG, Santos J dos. Mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, análise do efeito da idade-período-coorte de nascimento. Cad Saúde ColetRio J [Internet]. 2012 [cited 2015 Apr 3];20(3). Available from: http://iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2012_3/artigos/CSC_v20n3_381-388.pdf
46. Comunicados do IPEA 64 - PNAD 2009 – Primeiras Análises: Tendências Demográficas [Internet]. 2010. Available from: http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/comunicado/101013_comunicadoipea64.pdf
47. IBGE :: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. [cited 2015 Dec 6]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/nupcialidade_fecundidade_migracao/default_nupcialidade_fecundidade_migracao.shtm
48. Fecundidade no Brasil (1940 a 2010) [Internet]. [cited 2015 Dec 6]. Available from: <http://vamoscontar.ibge.gov.br/atividades/ensino-fundamental-6-ao-9/2755-fecundidade-no-brasil-1940-a-2010>

IV.2 – Segundo artigo

Cervical Cancer Mortality as an Indicator of Access to Health Care in a Universal System: How is Brazil Doing?

Abstract

Background: Cervical cancer mortality rates are declining significantly in developed countries, mainly after the introduction of Pap test as a screening method. In Brazil mortality rates are still high although Pap tests are being offered in public health services as part of the National Program of Cervical Cancer Control, launched in 1998. In the current paper, we analyse cervical cancer mortality trends from 1981 to 2010 in the 26 Brazilian States trying to evaluate the impact of the program in the subnational settings.

Methods: Data on mortality were obtained from the website of the Ministry of Health Vital Statistics Information System as were population data. We obtained data on malignant neoplasm of cervix uteri, malignant neoplasm of corpus uteri and malignant neoplasm of uterus, part unspecified. We also obtained data on 'other ill-defined and unspecified causes of mortality' due to problems in data registry important to our analysis. We performed an Age-Period-Cohort modelling with a Bayesian approach and adopted a first-order random walk and flat priors to age, period, and cohort random effects. The percentage of IDCD was included as a fixed effect.

Results: The Brazilian health system created with the principles of universality, integrality and equity in 1988 has commemorated 25 years in 2013. Yet, cervical cancer mortality rates are declining in Brazil as a whole but there are significant differences between the 26 states and, in some states, rates are still rising. Although it is difficult to evaluate the implications of quality of data registry in these findings, in the majority of states, period effects do not correlate with any specific public policies implemented. These results stress the need to search for new ways of approaching this important cause of mortality, not only improving quality of data registry and increasing access to Pap tests and health services in general for the population targeted, but also focusing on educational activities that could enhance the awareness of women to the purpose of being tested.

Keywords: Cervical cancer; Mortality; Age-period-cohort model; Brazilian Health System

Introduction

Recently, Brazil has commemorated 25 years of the Sistema Único de Saúde (SUS) – the Brazilian free and universal health care system – created after the promulgation of the 1988 Brazilian Constitution⁽¹⁾. It replaced a fragmented and excluding health system by one that should provide universal, integral and equitable care for every Brazilian citizen. It came as a result of the constitutional principle that stated that health is a universal right and a State duty⁽²⁾. Yet, after these 25 years, although there are many reasons for celebrations, there are also worrisome aspects that cannot be neglected. Here we shall focus on cervical cancer mortality for, despite it being a preventable disease, it still is a major public health issue. On the same year that the SUS celebrated its 25th year of existence, 5,430 women died of cervical cancer in Brazil. This number could rise to 8,800 if we included those deaths classified as 'Malignant neoplasm of corpus uteri' and 'Malignant neoplasm of uterus, part unspecified'⁽³⁾.

Although cervical cancer has been a major problem worldwide, many developed countries succeeded in lowering incidence and mortality rates to a minimum after the adoption of Pap test⁽⁴⁾ as a screening method. The introduction of this simple test, that consists in the examination of cervical cells under a microscope, even before the infectious nature of this cancer was known, had a dramatic impact, lowering incidence and mortality rates in more than 60% between 1955 and 1992 in the United States of America⁽⁵⁾. According to World Health Organization (WHO) data, in spite of its control in many countries, cervical cancer is the fourth most common cancer in women, and the seventh overall, with an estimated 528,000 new cases in 2012 and almost nine out of ten (87%) cervical cancer deaths occur in the less developed regions. Mortality varies 18-fold between the different regions of the world, with rates ranging from less than 2 per 100,000 in Western Asia, Western Europe and Australia/New Zealand to more than 20 per 100,000 in Melanesia (20.6), Middle (22.2) and Eastern (27.6) Africa⁽⁶⁾.

The Papanicolaou test has never been subject to controlled trials. Yet, authors say that its effectiveness is now established beyond doubt⁽⁷⁾. Studies aiming to evaluate the impact of screening using Pap test have shown the reversal of trends of ascending cervical cancer incidence and mortality rates and authors write about the avoidance of what would have been a cancer epidemic were it not for the introduction of organized population screening with the test⁽⁸⁾.

Relative to other countries, Brazil has only recently implemented, not only a national policy for

cervical cancer control, but a vital statistics system within which the death records subsystem was the first to be put into action⁽⁹⁾. This hampers any attempt to compare long time trends in mortality but already allows studies to evaluate the impact of more recent policies.

Brazil is a continental country with marked socioeconomic differences between and within regions⁽¹⁰⁾, reflected in incidence and mortality rates for several causes. Cervical cancer, a disease that nowadays can be considered almost a marker of poverty and related living conditions, is one of them. Here we bring a panorama of cervical cancer mortality distribution and discuss contributory causes for the imbalance found using an age-period-cohort model with the proportion of deaths registered as 'Other ill-defined and unknown causes of morbidity and mortality' (IDCD) as a covariate. Our intention is to capture period effects that could be thought of as a result of each state's implementation of control programs. We think that this could help to point out differences that would otherwise be overlooked when evaluating nationwide control programs. The analysis comprises the period from 1981 to 2010 with mortality and population data retrieved from official sources^(3,11).

Materials and Methods

This is an age-period-cohort study, comprising deaths from cervical cancer from 1981 to 2010, by state of residence, registered as 'Malignant neoplasm of uterus, part unspecified', 'Malignant neoplasm of cervix uteri' and 'Malignant neoplasm of body of uterus', of women aged 30 to 80 years old and more. Deaths registered as 'Other ill-defined and unknown causes of morbidity and mortality' (IDCD, of the same population were also analysed.

As until 1988 Brazil was divided in 26 states, we kept this same division until 2010, merging data from 1989 to 2010 of the newly created state of Tocantins with data of the state of Goiás, the original state.

Data on deaths and population were obtained from the Vital Statistics System of the Ministry of Health where population sources and projection methods are described^(3,12,13).

Multivariate APC models^(14–18) assuming a Poisson distribution were adjusted and 5 year-grouping was used for both age and period, resulting in 11 age groups and 6 periods. We adopted a Bayesian approach⁽¹⁹⁾ with first-order random walk⁽²⁰⁾ and flat priors to age, period, and cohort random effects. To take into account the different quality of death registries^(21–24) both among states and throughout the period considered, we included the proportion of

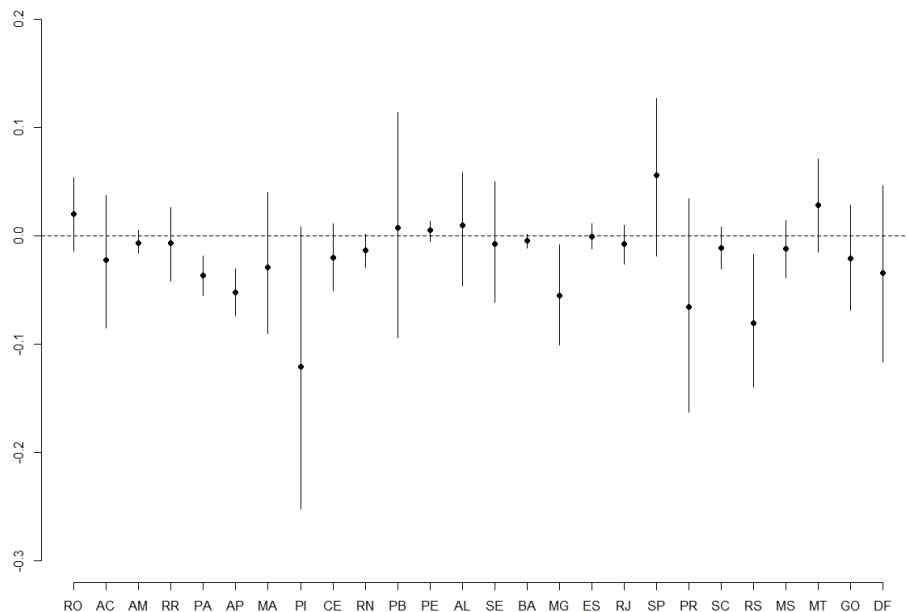
deaths registered as IDCD by age group and period as a fixed effect covariate (Prop_IDCD) . The models were adjusted with the INLA library⁽²⁵⁾ using R⁽²⁶⁾ and, although taking into account the Watanabe-Akaike information criterion (WAIC)⁽²⁷⁾, the choice of the final model was based on the epidemiologic interpretation of the findings.

Results

From 1981 to 2010 there were 177,720 deaths due to cervical cancer. In the same period ill-defined and unspecified causes of death (IDCD) were 382,243 among a total of 9,303,919 deaths of the female population of the selected age.

The proportion of deaths registered as IDCD ranged from 0 to 33%, considering Brazil as a whole, and it varied greatly across states and, within a state, according to age groups and periods. Thus the inclusion of the variable 'prop_IDCD' has influenced all hyperparameters. Its estimated effect was mostly negative implying that, the higher the proportion of deaths thus registered, the lower the CC death rates. For example, in the state of Pará (PA), the estimated effect of this covariate was to reduce in 1.82% to 5.37% the expected CC death rates and in MG from 0.8% to 9.6%. Figure 1 shows the estimated effects of the prop_IDCD in each state.

Figure 1 – Effects of the proportion of IDCD by state in cervical cancer mortality rates



As illustrated, the effects are quite distinct. In some states they have reached no statistical significance although a great many of them have shown a tendency to negative coefficients. In the states they were statistically significant, they have shown to have a 'protective effect', meaning that they imply in smaller cervical cancer death rates.

Table 1 shows the results of the models with the relative risk of the proportion of IDCD and the coefficients of age, period and cohort effects, signaling their trends. Due to the great variability of these effects our option was to present them as 'low risk' or 'high risk' whenever the 95CI was below or above 1, and 'null' when the 95CI included the null value.

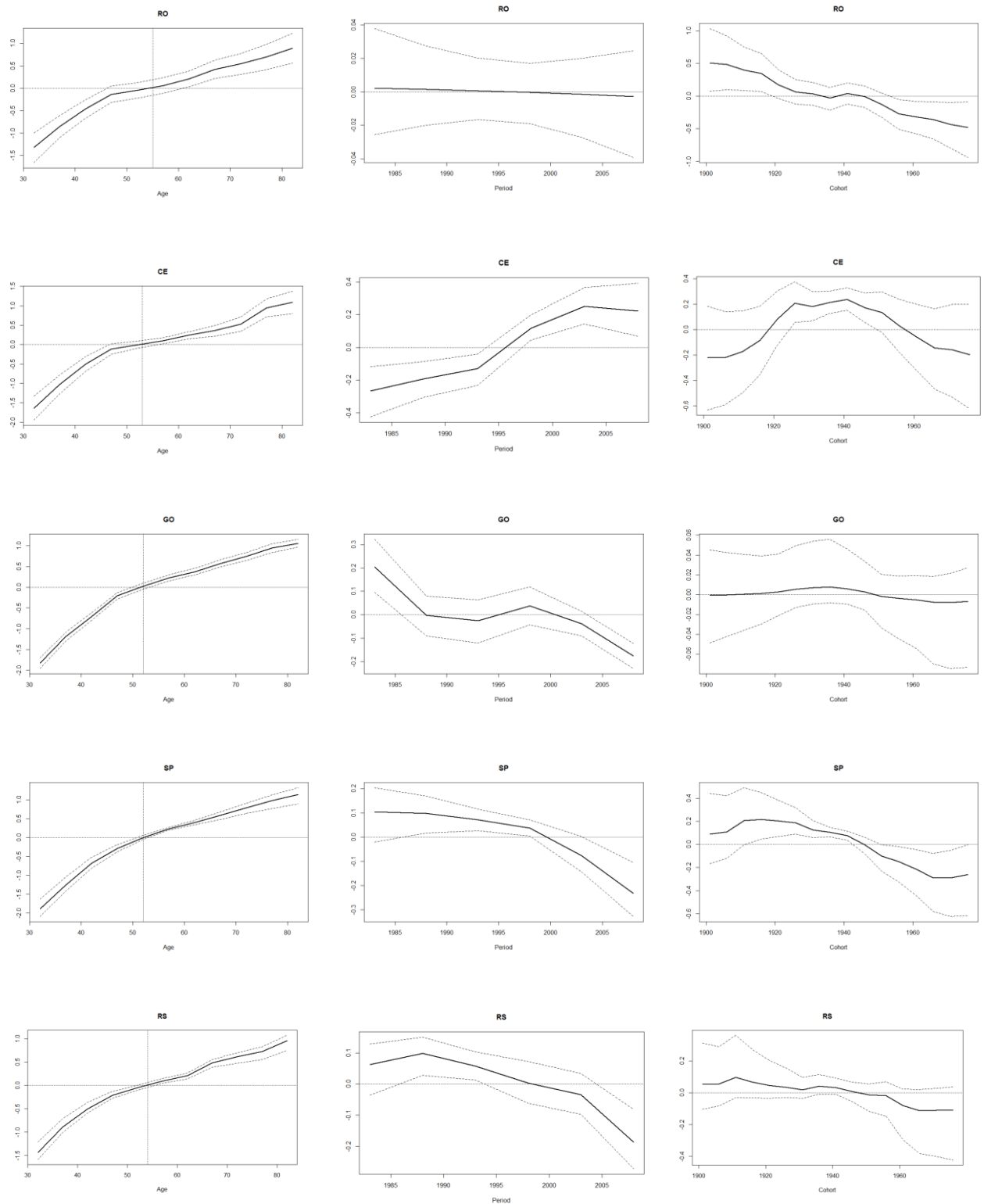
Table 1 - Posterior estimates of fixed effects of the proportion of deaths with no identifiable cause and random effects of the, age, period and cohort

| REGION | STATE | PROP.IDCD* | AGE | | PERIOD | | | COHORT | | |
|-----------|-------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|--------------|----------|
| | | | low risk | high risk | low risk | high risk | trend | low risk | high risk | trend |
| NORTH | RO | 1.0200100 | <= 40-44y | >= 60-64y | null | | | 1956 to 1980 | 1901 to 1920 | downward |
| | AC | 0.9779249 | <= 45-49y | >= 60-64y | 2006-2010 | 1991-1995 | downward | null | | no |
| | AM | 0.9929267 | <= 45-49y | >= 55-59y | null | | | null | | no |
| | RR | 0.9932026 | <= 45-49y | >= 60-64y | null | | | null | | no |
| | PA | 0.9637899* | <= 45-49y | >= 50-54y | null | | | null | | no |
| NORTHEAST | AP | 0.9489860* | <= 45-49y | >= 65-69y | null | | | null | | no |
| | MA | 0.9715732 | <= 40-44y | >= 55-59y | 1986-1990 | 2006-2010 | upward | null | 1936 to 1945 | no |
| | PI | 0.8862358 | <= 35-39y | >= 55-59y | 1991-1995 | 2006-2010 | upward | null | 1926 to 1940 | no |
| | CE | 0.9801642 | <= 40-44y | >= 55-59y | 1986-1990 | 2006-2010 | upward | null | 1926 to 1950 | no |
| | RN | 0.9864427 | <= 40-44y | >= 55-59y | null | | | null | 1926 to 1945 | no |
| | PB | 1.0070694 | <= 35-39y | >= 55-59y | 1991-1995 | 2006-2010 | upward | 1966 to 1970 | 1926 to 1945 | no |
| | PE | 1.0053656 | <= 40-44y | >= 55-59y | 1981-1985 | 1991-1995 | no | null | 1926 to 1950 | no |
| | AL | 1.0098984 | <= 40-44y | >= 50-54y | 1991-1995 | null | | null | | no |
| | SE | 0.9924449 | <= 45-49y | >= 50-54y | null | | 2006-2010 | upward | null | |
| SOUTHEAST | BA | 0.9954589 | <= 45-49y | >= 55-59y | 1991-1995 | null | | null | | no |
| | MG | 0.9465058* | <= 45-49y | >= 55-59y | 1986-1990 | 1986-1990 | downward | null | | no |
| | ES | 0.9995291 | <= 45-49y | >= 55-59y | null | | | null | | no |
| | RJ | 0.9927669 | <= 50-54y | >= 55-59y | 2006-2010 | 1986-1990 | downward | null | | no |
| SOUTH | SP | 1.0571866 | <= 45-49y | >= 55-59y | 2006-2010 | 1981-1985 | downward | 1951 to 1980 | 1916 to 1945 | stable |
| | PR | 0.9363254 | <= 45-49y | >= 55-59y | 2006-2010 | 1991-1995 | downward | 1961 to 1975 | 1936 to 1945 | no |
| | SC | 0.9886271 | <= 45-49y | >= 55-59y | 2006-2010 | 1991-1995 | downward | null | | no |
| | RS | 0.9222279* | <= 45-49y | >= 55-59y | 2006-2010 | 1986-1990 | downward | null | | no |
| CENTRAL | MS | 0.9878543 | <= 45-49y | >= 60-64y | null | | | 1956 to 1980 | 1906 to 1935 | downward |
| | MT | 1.0290044 | <= 45-49y | >= 55-59y | 1981-1985 | 1996-2000 | no | null | | no |
| | GO | 0.9795749 | <= 45-49y | >= 55-59y | 2006-2010 | 1981-1985 | downward | null | | no |
| | DF | 0.9661598 | <= 45-49y | >= 55-59y | 2006-2010 | 1981-1985 | downward | null | | no |

prop_IDCD* = statistically significant relative risks of the proportion of IDCD

Figure 2 shows the APC effects of one state of each region. The states of Rondonia, Ceará, Goiás, São Paulo e Rio Grande do Sul were chosen to represent each region due to some pattern they illustrate.

Figure 2 – APC graphics of the age-period-cohort effects in the states of Rondonia, Ceará, Goiás, São Paulo and Rio Grande do Sul



Notwithstanding the fact that the effect of age increases in all states and periods, its effect differs according to state. In the majority of the states, we found a protective estimated effect for the groups under 45 to 49 years of age, while in others this effect ends earlier, in the 35 to 39 years group. On the other side, the risk increases significantly from the 50 to 54 years of age group in the majority of states, while in some of them a significant increase is seen later, in the 55 to 59 or 60 to 64 years. In a great number of states there are age groups where the age effects are nonsignificant.

Although also quite variant, estimated period effects show a pattern in some states, mostly aggregated by geographic region. Five out of the 6 states of the Northern region show no significant period effects and no trend either. Only in the state of Acre (AC) there are significant period effects with the highest risk in 1991-1995, the lowest in 2006-2010 and a downward trend. In 5 of the 9 states of the Northeast (MA, PI, CE, PB and PE) there are increasing period effects, reaching a maximum in the last period of the study with an upward trend, exception being the state of PE. The states of AL and BA showed one period of low risk, from 1991 to 1995, and null effects on the other periods with no identifiable trend; the state of SE showed null effects until the last period when the risk increased to 1.14 (95CI: 1.01-1.29) with an upward trend, while in the state of RN the estimated period effects were nonsignificant during all the periods studied, also with no identifiable trend.

As for cohort effects there are also some regional patterns. In the Northern region cohort effects are null with the exception of the state of RO where the cohorts at higher risk were those of women born from 1901 to 1920. In the Northeast region there were significant estimated cohort effects in the states of MA, PI, CE, RN and PE and the cohorts at higher risk were those of women born from 1926 to 1950. In the state of PB the cohort at the lowest risk was that of women born from 1966 to 1970. In the states of AL, SE and BA the estimated cohort effects were nonsignificant. In the Southeast, only the state of SP showed significant cohort effects, the highest risk being for the cohorts born from 1916 to 1945 and the lowest for younger cohorts, born from 1951 to 1980. In the Southern region the state of SC was the only one to show significant cohort effects with the highest risk for cohorts born from 1936 to 1945 and the lowest for those born more recently, from 1961 to 1945. In the Central region, significant effects were observed only in the state of MT, the 1906 to 1935 cohorts showing the highest risks and those born from 1956 to 1980, the lowest. In all states there was no identifiable trend in estimated cohort effects.

Discussion

In our study we could put together cervical cancer deaths and IDCDC in order to have a more clear perspective of the problem. As expected, the effect of age is ever increasing and older women, from around 55 years of age, are at higher risk of death from cervical cancer, other covariates considered. As the 'prop_IDCDC' tends to increase with age, the model without this covariate tends to underestimate the effect of age on deaths from CC. The problems identified in Brazilian death registries^(21–24,28) led us to search a better way of approaching the evolution of CC mortality in the period of interest. The multivariate APC model fitted showed that the inclusion of the proportion of IDCDC in overall mortality was important to the estimation of the effects of interest, namely, age, period and cohort effects by state of residence. In a former study we were stricken by the finding that Brazilian regions with surprisingly low CC mortality rates had high proportions of IDCDCs. This finding has pushed us to include this covariate in the present analysis.

Cervical cancer is a disease with a natural history that spans around 25 years from the infection of uterine cervix with HPV to the invasion and neoplastic transformation of the epithelium that can ultimately end with a woman's death^(29,30). Thus, interventions as screening are not expected to have an immediate consequence on mortality although, diminishing incidence, it should be effective on mortality rates in the medium or long run. Our study comprises 25-years mortality data and so, with the health policies put through in this period^(31–33), we expected to see more impressive changes in cervical cancer mortality rates.

Authors have found a decrease in cervical cancer mortality rates, in this period, for the country as a whole^(34,35), and stated that positive socioeconomic indicators inversely correlate with those rates. Others sustain that rates are stable for Brazil but have different trends according to geographic regions and states⁽³⁶⁾. These last authors say that there was a downward trend in three geographic regions and 10 States while two geographic regions and another 10 states showed increasing rates. One of the studies, that analyses disparities in cervical and breast cancer mortality in Brazil⁽³⁵⁾ using jointpoint regression, has 'corrected' the number of CC deaths by redistributing 50% of IDCDC according to WHO methodology. As we consider that 50% is an arbitrary value that may not be adequate to all Brazilian states, we found more appropriate to include in our modelling the very proportion for each age group, period and state.

To our knowledge, there are only two papers dedicated to investigate APC effects on cervical

cancer mortality in Brazil ^(37,38). The first, approaches the capitals of the states of Rio de Janeiro (RJ) and São Paulo (SP), from 1980 to 2009. There the authors describe significant period effects from around 2000 when relative risks were reduced relative to former periods and a cohort effect with ever decreasing risks, lowest for women born after 1960. The second paper approaches the state of Minas Gerais (MG) where period effects were identified and, after an initial period of reduced risk (1985-1989) it increased in the 90's reaching a peak at 1995-1999 and then decreasing to a minimum in 2005-2009. The cohort effect described is maximum in the older cohorts, from 1900 to 1939, declining after 1940 to reach the smallest risk in women born after 1960-1964, their reference cohort. In both papers the authors attribute the decline of rates to the implementation and consolidation of the National Program of Cervical Cancer Control ⁽³⁹⁾. Both studies redistributed deaths classified as 179 to 180 and 182, according to the proportion of death registries originally registered to each category by age group and period, while disregarding deaths registered as IDCDC.

As we studied the states, not only the capitals, and, besides including the proportion of IDCDC, we set no period or age group as a class for comparison, our findings in the states of RJ and SP are somehow different. The state of SP showed significant period effects from 1981 to 1995, when higher risks were identified (RR: 1.11; 95CI: 1.02-1.18) and from 2001 to 2010 when the estimates decreased to a protective level (RR: 0.70; 96CI: 0.72-0.90). As for cohort effects, the state of RJ showed no significant effects for all cohorts studied while, in the state of SP, significant cohort effects were identified. The 1916 to 1920 cohorts showed the highest risk (RR: 1.24; 95CI: 1.05-1.56) decreasing to a minimum in the 1966 to 1970 cohorts (RR: 0.75; 95CI: 0.56-0.92) with a stable trend thereafter. In those states, the inclusion of the proportion of IDCDC, when compared to the model without this covariate, had the effect of generating more precise estimates, narrowing their 95CI.

We also found a somehow different panorama in the state of MG. There the estimated period effects showed a high risk, maximum in the first period, 1981 to 1985 (RR: 1.22; 95CI: 1.12-1.29), that is again significant in the 1991 to 1995 period (RR: 1.07; 95CI: 1.02-1.12). From 2001 on it decreases, to reach a minimum in the last period studied, with a downward trend. We hypothesize that the differences found compared to the study cited are due to the inclusion of the proportion of IDCDC that resulted in significant estimates of a negative effect on CC mortality rates, i.e., the higher the proportion of IDCDC the lower CC rates tend to be, giving what could become the false impression of lowering rates where in reality registry problems are to blame.

Our study corroborates with the findings of a declining rate to Brazil as a whole at the same time that it showed that this tendency is not uniform for all states. Not only the Brazilian CC mortality rate was still high in 2013 (SMR - 7.78/100.000 women) but the age, period, cohort and proportion of IDCD effects estimated allowed us to observe remarkable differences in rates and their varied trends, stressing the imbalance between states. A great number of Brazilian states, taking as examples the states of MA – 13.45, SE – 10.67, PA – 11.96, AC – 15.24 and ES – 8.33⁽⁴⁰⁾ still have rates high above those found in developed countries (UK – 1.8; USA – 2.7; Japan – 2.6⁽⁴¹⁾) contradicting the common sense that the implementation of national policies have the same reach and impact for all Brazilians. Wealthier states and regions have smaller rates, compatible with better access to health facilities, also reflected in better vital data registry.

Our main interest was on period effects that could reflect the implementation of specific policies regarding cervical cancer control within the more comprehensive change of the Brazilian health system represented by the inauguration of the Sistema Único de Saúde (SUS). The multivariate APC model, allowed us to separate the effects of age, period and cohort on mortality rates, helping in the analysis of the effect of health policies aiming cervical cancer control. The inclusion of covariates in APC modelling with more recently developed techniques brought about the possibility of evaluating the effects of other aspects concomitantly, in our case the proportion of IDCD, on mortality rates. In the model without the proportion of IDCD our attention was drawn by acknowledging that some states, with a low Human Development Index (HDI)⁽¹⁰⁾ showed surprisingly low cervical cancer mortality rates, mostly in the first period of the analysis. With the interventions put through to improve the Vital Statistics System^(21,28,42) we could observe an upward trend of cervical cancer rates bringing what we think to be the correct perspective to the problem: Brazil still has high cervical cancer mortality rates in the regions where socioeconomic development is yet to reach a great number of municipalities.

The ongoing efforts to improve access to CC screening with Pap test are well documented in the significantly increasing proportion of women with a test in the 3 years prior to a national survey⁽⁴³⁾, that reached 78.4% of women of selected age in 2008. Yet, the “Plan of Strategic Actions to face Chronic Non-Communicable Diseases 2011-2022”⁽⁴⁴⁾ launched in 2012 by the Ministry of Health, acknowledging the disparities identified between states and regions, aims to increase Pap test coverage in women 25 to 64 years old as well as to treat 100% of women diagnosed with of precursor lesions.

There is increasing awareness to the fact that not only Brazil still needs to universalize health services to cover all population but also that there are important educational aspects that have to be faced. Lourenço et al. in a study aiming to assess the risk factors for delayed diagnosis of uterine cervical lesions ⁽⁴⁵⁾ call our attention to the problem of a serious educational problem regarding Pap test. They emphasize that deficiencies in cervical cancer prevention programs in developing countries are not simply a matter of better provision and coverage of Papanicolaou tests for there is a great misconception about the test. In their study, practically half of the interviewees did not know the difference between clinical gynecological pelvic examinations and the Pap test. This finding alerts health authorities to the fact that, for the effectiveness of expanding coverage to be reached, there is also the need for educational programs tailored to each population needs.

References

1. Paim JS. A Constituição Cidadã e os 25 anos do Sistema Único de Saúde (SUS). *Cad Saúde Pública*. 2013 Oct;29(10):1927–36.
2. Constituicao-Compilado [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm
3. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
4. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med*. 1997 Mar;121(3):211–24.
5. NIH Fact Sheets - Cervical Cancer [Internet]. [cited 2015 Mar 18]. Available from: <http://report.nih.gov/nihfactsheets/viewfactsheet.aspx?csid=76>
6. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
7. Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami H-O. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997;8(5):755–63.
8. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *The Lancet*. 2004;364(9430):249–56.
9. DATASUS [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>
10. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. – Brasília: PNUD, Ipea, FJP,

2013. PNUD Brasil; 2013.

11. TabNet Win32 3.0: População Residente - Brasil [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popuf.def>
12. TabNet Win32 3.0: População Residente - Brasil [Internet]. [cited 2015 Dec 6]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popuf.def>
13. DATASUS [Internet]. [cited 2015 Dec 7]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>
14. Yang Yang, Kenneth C. Land. Age-Period-Cohort Analysis: New Models, Methods and Empirical Applications. 1st ed. Chapman & Hall / CRC Interdisciplinary Statistics; 2013.
15. Holford TR. The Estimation of Age, Period and Cohort Effects for Vital Rates. *Biometrics*. 1983 Jun;39(2):311.
16. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health*. 1991;12(1):425–57.
17. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: age–period and age–cohort models. *Stat Med*. 1987;6(4):449–67.
18. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: age–period–cohort models. *Stat Med*. 1987;6(4):469–81.
19. Berzuini C, Clayton D, Bernardinelli L. Bayesian Inference on the Lexis Diagram [Internet]. *Bulletin of the International Statistical Institute*. 1993;55(1):149-165. 1993 [cited 2015 Nov 3]. Available from: <https://www.escholar.manchester.ac.uk/uk-ac-man-scw:190993>
20. Knorr-Held L, Rainer E. Projections of lung cancer mortality in West Germany: a case study in Bayesian prediction. *Biostatistics*. 2001 Mar 1;2(1):109–29.
21. de Mello Jorge MHP, Laurenti R, Gotlieb SLD. Avaliação dos sistemas de informação em saúde no Brasil. *Cad Saude Colet*. 2010;18(1):07–18.
22. Franca E, de Abreu DX, Rao C, Lopez AD. Evaluation of cause-of-death statistics for Brazil, 2002-2004. *Int J Epidemiol*. 2008 Aug 1;37(4):891–901.
23. Paes NA. Qualidade das estatísticas de óbitos por causas desconhecidas dos Estados brasileiros. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(3):436–45.
24. Mello Jorge M de, Laurenti R, Gotlieb SLD. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2007;12(3):643–54.
25. Rue H, Martino S, Lindgren F, Simpson D, Riebler A, Krainski ET. INLA: Functions which allow to perform full Bayesian analysis of latent Gaussian models using Integrated Nested Laplace Approximation. 2014.
26. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013. Available from: <http://www.R-project.org/>

27. Gelman A, Hwang J, Vehtari A. Understanding predictive information criteria for Bayesian models. *Stat Comput.* 2014;24(6):997–1016.
28. França EB, Cunha CC da, Vasconcelos AMN, Escalante JJC, Abreu DX de, Lima RB de, et al. Investigation of ill-defined causes of death: assessment of a program's performance in a State from the Northeastern region of Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2014 Mar;17(1):119–34.
29. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2- Natural History of Anogenital Human Papilloma Virus Infection and Neoplasia [Internet]. Oxford University Press; 2003. Available from: <http://jncimono.oxfordjournals.org/> Down
30. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest.* 2011 Dec 1;121(12):4593–9.
31. Osis MJMD. Paism: um marco na abordagem da saúde reprodutiva no Brasil. *Cad Saude Publica.* 1998;25–32.
32. TEIXEIRA LA. Dos gabinetes de ginecologia às campanhas de rastreamento: a trajetória do controle do câncer de colo do útero no Brasil. [cited 2015 Mar 23]; Available from: http://www.snh2013.anpuh.org/resources/anais/27/1363873158_ARQUIVO_Anpuh.pdf
33. Teixeira LA, Lowy I. Imperfect tools for a difficult job: Colposcopy, “colpocytology” and screening for cervical cancer in Brazil. *Soc Stud Sci.* 2011 Aug 1;41(4):585–608.
34. Azevedo e Silva A e, Girianelli VR, Gamarra CJ, Bustamante-Teixeira MT. Cervical cancer mortality trends in Brazil, 1981-2006. *Cad Saúde Pública.* 2010;26(12):2399–407.
35. Girianelli VR, Gamarra CJ, Azevedo e Silva G. Disparities in cervical and breast cancer mortality in Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2014 Jun;48(3):459–67.
36. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Barbaresco AA, Martins E, Bernardes BT, Resende APM. Cervical cancer mortality trends in Brazil: 1980-2009. *Cad Saúde Pública.* 2013;29(3):599–608.
37. Meira KC, Silva GA e, Silva CMFP da, Valente JG. Efeito idade-período-coorte na mortalidade por cancer do colo uterino. *Rev Saúde Pública.* 2013 Jun;47(2):274–82.
38. Meira KC, Ferreira AA, da Silva CMFP, Valente JG, dos Santos J. Mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, análise do efeito da idade-período-coorte de nascimento. *Cad Saúde ColetRio J* [Internet]. 2012 [cited 2015 Apr 3];20(3). Available from: http://iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2012_3/artigos/CSC_v20n3_381-388.pdf
39. INCA - Ações e Programas no Brasil - Controle do Câncer do Colo do Útero [Internet]. [cited 2015 Dec 6]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/progr_ama_nacional_controle_cancer_colo_uterio/
40. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo05/consultar.xhtml#panelResultado>

41. The Global Cancer Atlas - World [Internet]. [cited 2015 Dec 7]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>
42. Brazil, Ministério da Saúde, Pan American Health Organization, Fundação Oswaldo Cruz. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Brasília, DF: Editora MS; 2009.
43. Diretoria de Pesquisas - IBGE, Departamento de Análise de Situação de Saúde - MS, Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica - ICICT/FIOCRUZ. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 Percepção do Estado de Saúde, Estilos de Vida e Doenças Crônicas Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE; 2014. Available from: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>
44. Brazil, editor. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil: 2011-2022. 1a edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2011. 154 p.
45. Lourenço AV, Fregnani CMS, Silva PCS, Latorre MRDO, Fregnani JHTG. Why Are Women With Cervical Cancer Not Being Diagnosed in Preinvasive Phase?: An Analysis of Risk Factors Using a Hierarchical Model. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 May;22(4):645–53.

IV - Considerações finais

A opção pela realização de uma análise de efeitos de idade-período-coorte sobre as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero (CCU) foi motivada pelo desejo de verificar se a implementação do SUS e, em seu âmbito, dos programas de atenção às mulheres, se expressa numa redução da mortalidade por essa causa no período analisado. E essa causa de morte foi escolhida justamente por ser uma condição que pode ser considerada traçadora do acesso aos cuidados de saúde, dada a sua história natural. É uma patologia que pode ser prevenida e, se não prevenida, facilmente curada quando detectada em seu estágio inicial. Assim, buscávamos encontrar sobretudo efeitos de período em nossa análise. Quando optamos por analisar a mortalidade por CCU sob a perspectiva da idade-período-coorte tínhamos em mente que era necessária a introdução de covariáveis para que pudéssemos buscar interpretar efeitos de outros fatores na evolução das taxas. A escolha da modelagem utilizada no presente estudo se deu por algumas razões sobre as quais entendemos ser necessário algum comentário adicional.

Os modelos APC, embora de reconhecida utilidade para analisar alguns desfechos, apresentam o problema da identificabilidade dos parâmetros, dada a colinearidade desses três componentes. O modelo pelo qual optamos, com o passeio aleatório de primeira ordem, de acordo com a literatura, lida com esse problema de maneira satisfatória, sem impor restrições arbitrárias que podem levar a erros. A eficiência computacional do INLA foi o motivo que nos levou a escolher essa biblioteca de funções para ajustar os modelos APC numa abordagem bayesiana. A biblioteca INLA ajusta os modelos usando “Aproximação Aninhada Integrada de Laplace” (*Integrated Nested Laplace Approximation (INLA)*) que os autores dizem ser uma nova abordagem estatística para os Modelos de Efeitos aleatórios Gaussian Markov (GMRF). Esses modelos de efeitos aleatórios são modelos hierárquicos que tem, no primeiro nível, a distribuição que se assume para a variável resposta - no caso presente uma distribuição de Poisson – que se supõe condicionalmente independente dado algum parâmetro latente. O último nível é constituído das distribuições *a priori* dos hiperparâmetros para os quais atribuímos *prioris* não informativas.

O primeiro artigo, em função de seus resultados, levou-nos a identificar a importância de se considerar o grande número de mortes registradas como “causas não especificadas de mortalidade” na análise das taxas de mortalidade pelo câncer do colo do útero. Nos resultados dos modelos ajustados para as taxas de CCU encontramos discrepâncias nos efeitos que nos motivaram a analisar também aquelas outras mortes. O que pudemos ver é que a qualidade

do registro das estatísticas vitais pode comprometer a análise da tendência dos óbitos pelo CCU, levando a conclusões errôneas a respeito dos efeitos APC e suas influências nas taxas de mortalidade.

No segundo artigo, já sob a influência dos resultados encontrados no primeiro, decidimos incorporar a informação sobre as mortes registradas como “causas não especificadas de mortalidade”, incluindo a proporção desses óbitos na mortalidade geral como uma covariável. Iniciamos a modelagem incluindo no ajuste, além dos efeitos aleatórios de APC, efeitos aleatórios dos estados de residência dos óbitos registrados e um efeito fixo da covariável criada com a proporção dos óbitos de causas ignoradas como um percentual. Esse modelo, embora conceitualmente correto do ponto de vista da modelagem estatística, levou a estimativas incompatíveis com o que se observa no comportamento das taxas em cada estado brasileiro. Assim, experimentamos diversas possibilidades até concluir que os efeitos de idade, período e coorte, além do efeito do percentual de óbitos por causa ignoradas, são muito diversos entre os estados da federação e que estimativas médias, forçadas pela modelagem, não captam as diferenças de forma adequada. Optamos, então, por ajustar um modelo para cada estado, com e sem o percentual de óbitos por causas ignoradas. Em alguns estados, os modelos que incluíram essa covariável apresentaram um melhor ajuste, medido pelo WAIC (uma variante do AIC) que os que não incluíram, enquanto em outros o mesmo não ocorreu. Entretanto, não valorizamos essa medida de ajuste para orientar a escolha dos modelos. Optamos por basear nossa escolha no efeito da covariável introduzida e, não apenas o efeito da própria covariável, mas nos seus efeitos nas demais estimativas. Entendemos que essa covariável contribuiu para alguma correção dos demais efeitos, expressando a influência da qualidade do registro dos óbitos na análise da mortalidade por uma causa específica. E, a partir dos resultados encontrados, constatamos que os efeitos de período, tão diferentes nos estados brasileiros, parecem expressar as diferenças na implementação das políticas de saúde e a desigualdade no acesso aos cuidados, ainda existentes no âmbito do SUS. Aspectos relativos à qualidade dos exames oferecidos e o retorno para as mulheres dos resultados alterados com a necessária referência assegurada, precisam ser melhor estudados para que se possa apontar para estratégias que possam alterar positivamente a história natural do CCU. Os estudos dessa natureza já realizados mostram que, mesmo nesse aspecto, as desigualdades persistem. As regiões que mostram as piores taxas de mortalidade pelo CCU bem como os maiores problemas no registro de óbitos são aquelas mais carentes de estudos abordando os aspectos citados. Apenas grandes esforços no nível local que assegurem que as desigualdades socioeconômicas não sejam as determinantes da desigualdade no acesso aos cuidados de

saúde poderão trazer as taxas de mortalidade pelo CCU para patamares compatíveis com o grau de bem-estar que se deseja para a sociedade brasileira.

IV – REFERENCES

1. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. Arch Pathol Lab Med. 1997 Mar;121(3):211–24.
2. Cancer Statistics Review, 1975-2011 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/
3. Cervical cancer mortality statistics | Cancer Research UK [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/mortality#undefined>
4. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
5. Thuler LCS, Zardo LM, Zeferino LC. Perfil dos laboratórios de citopatologia do Sistema Unico de Saúde. J Bras Patol Med Lab. 2007 Apr;43(2):103–14.
6. <ftp://ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos/SIM/CID9/docs/intro.pdf>.
7. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo05/consultar.xhtml#panelResultado>
8. Ministério da Saúde, Secretaria nacional de Programas Especiais de Saúde, Divisão Nacional de Saúde Materno-Infantil. Assistência Integral à Saúde da Mulher: Bases de Ação Programática [Internet]. Centro de Documentação do Ministério da Saúde; 1985 [cited 2015 Mar 18]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_integral_saude_mulher.pdf
9. Constituicao-Compilado [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm
10. L8080 [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
11. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/falando_cancer_colo_uterio_p1.pdf.
12. Haverkos HW. Multifactorial Etiology of Cervical Cancer: A Hypothesis. Medscape Gen Med. 2005 Nov 30;7(4):57.

13. Vidal ÁT. Gestão da incorporação de tecnologias preventivas para o HPV sob a perspectiva da eficácia e efetividade. 2009 [cited 2015 Mar 22]; Available from: <http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/2472>
14. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. 2007;370(9590):890–907.
15. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. 2013;382(9895):889–99.
16. Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: A well evolved relationship. *Virology*. 2009 Feb;384(2):410–4.
17. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(18):1406–14.
18. Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, et al. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2009 Jul 28;339(jul28 2):b2569–b2569.
19. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cited 2015 Mar 18]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
20. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
21. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil [Internet]. [cited 2015 Dec 4]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
22. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>.
23. Wunsch FV, Moncau JEC. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(3):250–7.
24. Thuler LCS. Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(5):216–8.
25. Girianelli VR, Gamarra CJ, Bustamante-Teixeira MT, others. Cervical cancer mortality trends in Brazil, 1981-2006. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(12):2399–407.

26. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009 Oct;45(15):2640–8.
27. INCA - Ações e Programas no Brasil - Controle do Câncer do Colo do Útero [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/
28. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo05/consultar.xhtml#panelResultado>
29. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect*. 2013 Mar;66(3):207–17.
30. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518–27.
31. What are the risk factors for cervical cancer? [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-risk-factors>
32. Guarisi R, Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, Derchain SFM, Roteli-Martins C, et al. Smoking worsens the prognosis of mild abnormalities in cervical cytology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(5):514–20.
33. González DC, Franceschi S, Green J, La Vecchia C, Peto J, Plummer M, et al. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006;119:1108–24.
34. Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CBJ. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: A longitudinal study. *Eur J Cancer*. 2010 Jan;46(2):405–11.
35. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy [Internet]. Lyon, France; Geneva: International Agency for Research on Cancer ; Distributed by WHO Press; 2007 [cited 2015 Mar 23]. Available from: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=367976>

36. Luhn P, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Feb;128(2):265–70.
37. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of Female Human Papillomavirus Acquisition Associated with First Male Sex Partner. *J Infect Dis*. 2008 Jan 15;197(2):279–82.
38. Almonte M, Albero G, Molano M, Carcamo C, García PJ, Pérez G. Risk factors for Human Papillomavirus Exposure and Co-factors for Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008 Aug;26:L16–36.
39. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005 Nov 20;117(4):629–37.
40. Diretoria de Pesquisas - IBGE, Secretaria de Atenção à Saúde - MS. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008 - 2009 Análise do Consumo Alimentar Pessoal [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE; Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_analise_consumo/pofanalise_2008_2009.pdf
41. Diretoria de Pesquisas - IBGE, Departamento de Análise de Situação de Saúde - MS, Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica - ICICT/FIOCRUZ. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 Percepção do Estado de Saúde, Estilos de Vida e Doenças Crônicas Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE; 2014. Available from: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>
42. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand M-H, et al. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. *Vaccine*. 2008 Aug 19;26, Supplement 10:K29–41.
43. Lynge E, Antilla A, Arbyn M, Segnan N, Ronco G. What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. *Eur J Cancer*. 2009 Oct;45(15):2714–21.
44. Roden R, Wu T-C. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer*. 2006 Oct;6(10):753–63.
45. Choices NHS. Human papilloma virus (HPV) cervical cancer vaccine - NHS Choices [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 6]. Available from: <http://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/pages/hpv-human-papillomavirus->

vaccine.aspx

46. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2015 Apr 6]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet>
47. Choices NHS. Vaccination schedule - Vaccinations - NHS Choices [Internet]. 2014 [cited 2015 Apr 6]. Available from: <http://www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/Pages/vaccination-schedule-age-checklist.aspx>
48. Vaccines: VPD-VAC/HPV/main page [Internet]. [cited 2015 Dec 6]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/>
49. Questions-réponses - Vaccin anti-papillomavirus humain - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes - www.sante.gouv.fr [Internet]. [cited 2015 Dec 6]. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/questions-reponses-vaccin-anti-papillomavirus-humain>
50. Immunise - Human Papillomavirus (HPV) [Internet]. [cited 2015 Dec 6]. Available from: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>
51. Perguntas e respostas sobre a vacinação contra o HPV [Internet]. Blog da Saúde. [cited 2015 Apr 6]. Available from: <http://www.blog.saude.gov.br/id8y5p>
52. CALENDÁRIO NACIONAL DE VACINAÇÃO [Internet]. Portal da Saúde – Ministério da Saúde – www.saude.gov.br. [cited 2015 Apr 6]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao>
53. SI-PNI Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_14_C03.php
54. Nakalembe M, Mirembe FM, Banura C. Vaccines against human papillomavirus in low and middle income countries: a review of safety, immunogenicity and efficacy. *Infect Agent Cancer*. 2015;10:17.
55. Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papilloma virus (HPV) prophylactic vaccination: Challenges for public health and implications for screening. *Vaccine*. 2007 Apr;25(16):3007–13.

56. Ferris D, Horn L, Waller JL. Parental acceptance of a mandatory human papillomavirus (HPV) vaccination program. *J Am Board Fam Med*. 2010;23(2):220–9.
57. Lechuga J, Swain GR, Weinhardt LS. The cross-cultural variation of predictors of human papillomavirus vaccination intentions. *J Womens Health*. 2011;20(2):225–30.
58. Santos KR, Pinto LB, Correa MKB. PREVENÇÃO DO CÂNCER UTERINO PELO EXAME DE PAPANICOLAUS¹. *UNIVERSO Enferm*. :56.
59. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, et al. Cost-Effectiveness of Cervical-Cancer Screening in Five Developing Countries. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2158–68.
60. Instituto Nacional de Câncer (Brazil). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2011.
61. Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami H-O. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997;8(5):755–63.
62. Teixeira LA, Lowy I. Imperfect tools for a difficult job: Colposcopy, “colpocytology” and screening for cervical cancer in Brazil. *Soc Stud Sci*. 2011 Aug 1;41(4):585–608.
63. Gustafsson L, Pontén J, Bergström R, Adami H-O. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer*. 1997;71(2):159–65.
64. Williams JH, Carter SM, Rychetnik L. “Organised” cervical screening 45 years on: How consistent are organised screening practices? *Eur J Cancer*. 2014 Nov;50(17):3029–38.
65. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *The Lancet*. 2004;364(9430):249–56.
66. Martins LFL, Thuler LCS, Valente JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(8):485–92.
67. Amorim V, Barros MB de A, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados à não realização do exame de Papanicolaou: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(11):2329–38.

68. Martínez-Mesa J, Werutsky G, Campani RB, Wehrmeister FC, Barrios CH. Inequalities in Pap smear screening for cervical cancer in Brazil. *Prev Med*. 2013 Oct;57(4):366–71.
69. Um panorama da saúde no Brasil - Acesso e Utilização dos Serviços Condições de Saúde e Fatores de Risco e Proteção à Saúde - PNAD 2008.pdf.
70. Szwarcwald CL, Viacava F, Vasconcellos MTL de, Leal M do C, Azevedo LO de, Queiroz RSB de, et al. Pesquisa Mundial de Saúde 2003: o Brasil em números. 2004 [cited 2015 Apr 28]; Available from: <http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/655>
71. Albuquerque KM de, Frias PG, Andrade CLT de, Aquino EM, Menezes G, Szwarcwald CL. Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2009 [cited 2015 Mar 31];25(s2). Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v25s2/12.pdf>
72. Dias MBK, Tomazelli JG, Assis M de. Rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil: análise de dados do Siscolo no período de 2002 a 2006. *Epidemiol Serv Saúde*. 2010;19(3):293–306.
73. Cervical Cancer Treatment (PDQ®) [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2015 Mar 25]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/HealthProfessional/page4>
74. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2006 Nov;95 Suppl 1:S43–103.
75. Silva Filho AL. Use of the prognosis markers in the treatment for the invasive cervical carcinoma. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia*. 2009;31(9):468–73.
76. table3-1.jpg (589x801) [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://screening.iarc.fr/colpopt/table3-1.jpg>
77. TNM / FIGO [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://screening.iarc.fr/atlasclassiftnm.php?lang=4>
78. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. Saúde no Brasil 1 O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios. *Veja*. 2012;6736(11):60054–8.

79. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Atenção Básica [Internet]. 2012. Available from: <http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/pnab.pdf>
80. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres de colo do útero e da mama - Cadernos de Atenção Básica [Internet]. 2013. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/controlo_canceres_colo_uterio_2013.pdf
81. PORTARIA N° 2 [Internet]. [cited 2015 Mar 25]. Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-2439.htm>
82. Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2015 Dec 6]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0102_03_02_2012.html
83. Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2015 Mar 25]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0102_03_02_2012.html
84. INCA - CÂNCER - Tratamento [Internet]. [cited 2015 Mar 25]. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus>
85. Oliveira EXG. A multiplicidade do único: territórios do SUS [Internet] [Thesis]. 2005 [cited 2015 Mar 25]. Available from: <http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4336>
86. Organization WH, others. Strengthening civil registration and vital statistics for births, deaths and causes of death: resource kit. 2013 [cited 2015 May 6]; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/78917>
87. de Mello Jorge MHP, Laurenti R, Gotlieb SLD. Avaliação dos sistemas de informação em saúde no Brasil. Cad Saude Colet. 2010;18(1):07–18.
88. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, Centro da OMS Para Classificação de Doenças em Português, Ministério da Saúde / Universidade de São Paulo, Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde. Classificação Internacional de Doenças - 9a. revisão [Internet]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70943/4/ICD_10_1980_v1_pt_1.pdf
89. DATASUS [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>

90. Paes NA. Qualidade das estatísticas de óbitos por causas desconhecidas dos Estados brasileiros. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(3):436–45.
91. Mello Jorge M de, Laurenti R, Gotlieb SLD. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implantação do SIM e do SINASC. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2007;12(3):643–54.
92. Franca E, de Abreu DX, Rao C, Lopez AD. Evaluation of cause-of-death statistics for Brazil, 2002-2004. *Int J Epidemiol*. 2008 Aug 1;37(4):891–901.
93. Ministério da Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual para Investigação do Óbito com Causa Mal Definida. Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas, editor. 2009.
94. INCA - Ações e Programas no Brasil - Controle do Câncer do Colo do Útero [Internet]. [cited 2015 Dec 6]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/
95. SISCAM [Internet]. [cited 2015 Dec 6]. Available from: <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php?area=0403>
96. Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2015 Mar 25]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html
97. PORTARIA N° 741 DE 19 DE DEZEM [Internet]. [cited 2015 Mar 25]. Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/PT-741.htm>
98. Registro Hospitalar de Câncer - INCA [Internet]. [cited 2015 Mar 25]. Available from: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=351
99. Yang Yang, Kenneth C. Land. *Age-Period-Cohort Analysis: New Models, Methods and Empirical Applications*. 1st ed. Chapman & Hall / CRC Interdisciplinary Statistics; 2013.
100. Kermack WO, McKendrick AG, McKinlay PL. Death-rates in Great Britain and Sweden some general regularities and their significance. *The Lancet*. 1934;223(5770):698–703.
101. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: age–period and age–cohort models. *Stat Med*. 1987;6(4):449–67.

102. Holford TR. The Estimation of Age, Period and Cohort Effects for Vital Rates. *Biometrics*. 1983 Jun;39(2):311.
103. Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Tsukuma H, Nakamura T. Comparison of trends in cancer incidence and mortality in Osaka, Japan, using an age-period-cohort model. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2011;12(4):879–88.
104. Robertson C, Boyle P. Age–period–cohort analysis of chronic disease rates. I: modelling approach. *Stat Med*. 1998 Jun 30;17(12):1305–23.
105. Knorr-Held L, Rainer E. Projections of lung cancer mortality in West Germany: a case study in Bayesian prediction. *Biostatistics*. 2001 Mar 1;2(1):109–29.
106. Berzuini C, Clayton D, Bernardinelli L. Bayesian Inference on the Lexis Diagram [Internet]. *Bulletin of the International Statistical Institute*. 1993;55(1):149-165. 1993 [cited 2015 Nov 3]. Available from: <https://www.escholar.manchester.ac.uk/uk-ac-man-scw:190993>
107. Meira KC, Silva GA e, da Silva CMFP, Valente JG. Efeito idade-periodo-coorte na mortalidade por cancer do colo uterino. *Rev Saúde Pública*. 2013 Jun;47(2):274–82.
108. Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ*. 1999 May 8;318(7193):1244–5.
109. Taylor RJ, Morrell SL, Mamoon HA, Wain GV. Effects of screening on cervical cancer incidence and mortality in New South Wales implied by influences of period of diagnosis and birth cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2001 Nov 1;55(11):782–8.
110. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
111. TabNet Win32 3.0: População Residente - Brasil [Internet]. [cited 2015 Dec 5]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popuf.def>
112. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013. Available from: <http://www.R-project.org/>
113. Wickham, Hadley. Reshaping data with the reshape package. *J Stat Softw* [Internet]. 2007;21(12). Available from: <http://www.jstatsoft.org/v21/i12/paper>

114. Wickham H. The Split-Apply-Combine Strategy for Data Analysis. *J Stat Softw.* 2011;40(1):1–29.
115. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M. Epi: A Package for Statistical Analysis in Epidemiology [Internet]. 2014. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=Epi>
116. Lindgren F, Rue H, Lindström J. An explicit link between Gaussian fields and Gaussian Markov random fields: the stochastic partial differential equation approach. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol.* 2011;73(4):423–98.
117. Lindgren F, Rue H. Bayesian Spatial Modelling with R-INLA. [cited 2015 Mar 19]; Available from: <http://www.math.ntnu.no/inla/r-inla.org/papers/jss/lindgren.pdf>
118. Rue H, Martino S, Lindgren F, Simpson D, Riebler A, Krainski ET. INLA: Functions which allow to perform full Bayesian analysis of latent Gaussian models using Integrated Nested Laplace Approximation. 2014.
119. Gelman A, Hwang J, Vehtari A. Understanding predictive information criteria for Bayesian models. *Stat Comput.* 2014;24(6):997–1016.

APÊNDICE – Script para análise no programa R

1a. parte - Construindo bancos de dados para análise

Baixar os bancos de mortalidade por causas (CID 9 para os óbitos ocorridos até 1995 e CID 10 de 1996 em diante), gênero e idades selecionadas e populações do gênero e idades selecionadas, da página do DATASUS

- bancos de óbitos: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>

- bancos de populações: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206>

Criar bancos de óbitos para cada UF, por cada causa e idade, e um banco da população do estado, para cada UF

Bibliotecas com as funções necessárias:

```
library(Epi)
```

```
library(Hmisc)
```

```
library(reshape)
```

```
library(reshape2)
```

```
library(plyr)
```

```
#Banco Acre
```

com os bancos de óbitos (ou populações) obtidos com o TABNET

```
#banco de obitos da causa 'X' para o estado do Acre
```

```
ob.AC.causa <- read.csv2("banco_obitos_AC_causaX.csv")
```

```
View(ob.AC.causa)
```

```
colnames(ob.AC.causa) <- seq(32, 82, by=5)
```

```
ob.AC.causa$periodo=rep(c(1983,1988,1993,1998,2003,2008),each=5)
```

```
names(ob.AC.causa)
```

```
ob.AC.causa$ano <- 1981:2010
```

```
# criando um objeto para dispor de um campo chamado periodo e agrupar
```

```
# nesta variavel os periodos de tempo definidos
```

```
ob.AC.causa$periodo=0
ob.AC.causa$periodo[ob.AC.causa$ano>=1981 & ob.AC.causa$ano<=1985]=1983
ob.AC.causa$periodo[ob.AC.causa$ano>=1986 & ob.AC.causa$ano<=1990]=1988
ob.AC.causa$periodo[ob.AC.causa$ano>=1991 & ob.AC.causa$ano<=1995]=1993
ob.AC.causa$periodo[ob.AC.causa$ano>=1996 & ob.AC.causa$ano<=2000]=1998
ob.AC.causa$periodo[ob.AC.causa$ano>=2001 & ob.AC.causa$ano<=2005]=2003
ob.AC.causa$periodo[ob.AC.causa$ano>=2006 & ob.AC.causa$ano<=2010]=2008
```

```
names(ob.AC.causa)
```

```
# criando um objeto para dispor da soma de pessoas por idade e por periodo
# função 'ddply' do pacote 'plyr'
```

```
obagreg.AC.causa=ddply(ob.AC.causa[,c(1:12)], "periodo", numcolwise(sum))
View(obagreg.AC.causa)
```

```
#criando um objeto com os dados de cada faixa etária em função dos períodos
```

```
oblongo.AC.causa=melt(obagreg.AC.causa, "periodo")
names(oblongo.AC.causa)=c("periodo", "idade", "obcausaX")
View(oblongo.AC.causa)
```

```
oblongo.AC.causa$UF<-"AC"
View(oblongo.AC.causa)
```

```
oblongo.AC.causa$regiao<-"N" #assim a análise posterior poderá ser feita também por região
View(oblongo.AC.causa)
```

```
write.table(oblongo.AC.causa,"ob.AC.causa.csv")
```

Repetir os mesmos procedimentos para obter os bancos com as populações no formato desejado

```
#Populações
```

```
pop.AC <- read.table("pop_AC.csv",header=T,sep=";")
```

```
pop.AC <- as.data.frame(pop.AC)
```

```
View(pop.AC)
```

```
pop.AC$periodo=rep(c(1983,1988,1993,1998,2003,2008),each=5)
```

```
# porque esse foi o período estudado. Evidentemente, esses números deverão variar de acordo com o estudo
```

```
names(pop.AC)
```

```
pop.AC$ano <- 1981:2010
```

```
pop.AC$periodo=0
```

```
pop.AC$periodo[pop.AC$ano>=1981 & pop.AC$ano<=1985]=1983
```

```
pop.AC$periodo[pop.AC$ano>=1986 & pop.AC$ano<=1990]=1988
```

```
pop.AC$periodo[pop.AC$ano>=1991 & pop.AC$ano<=1995]=1993
```

```
pop.AC$periodo[pop.AC$ano>=1996 & pop.AC$ano<=2000]=1998
```

```
pop.AC$periodo[pop.AC$ano>=2001 & pop.AC$ano<=2005]=2003
```

```
pop.AC$periodo[pop.AC$ano>=2006 & pop.AC$ano<=2010]=2008
```

```
names(pop.AC)
```

```
View(pop.AC)
```

```
popagreg.AC=ddply(pop.AC[,c(1:12)], "periodo", numcolwise(sum))
```

```
#'pop.AC[,c(1:12)'] essa parte do comando deverá variar de acordo com as dimensões do banco
```

```
# determinada pelo número de anos e faixas etárias a serem analisadas
```

```
View(popagreg.AC)
```

```
poplongo.AC=melt(popagreg.AC, "periodo")
```

```
names(poplongo.AC)=c("periodo","idade","pop")
```

```
View(poplongo.AC)
```

```

##Criando o banco que deverá conter os dados de óbitos e população de cada UF

dados.longo.AC <- data.frame(cbind(oblongo.AC.causa, pop= poplongo.AC[,3]))
View(dados.longo.AC)

## Criando um arquivo por UF

write.table(dados.longo.AC,"banco.AC.causa.csv")

#####

##Depois de criados bancos para cada UF, por cada causa, criar bancos para o Brasil por causa

Banco.BR.causa<-rbind(banco.AC.causa ,banco.AL.causa ,banco.AM.causa ,banco.AP.causa ,
banco.BA.causa, banco.CE.causa ,banco.DF.causa ,banco.ES.causa ,banco.GO.causa ,
banco.MA.causa ,banco.MG.causa, banco.MS.causa ,banco.MT.causa ,banco.PA.causa ,
banco.PB.causa ,banco.PE.causa ,banco.PI.causa, banco.PR.causa , banco.RJ.causa ,
banco.RN.causa , banco.RO.causa , banco.RR.causa , banco.RS.causa,
banco.SC.causa , banco.SE.causa , banco.SP.causa, banco.TO.causa)

write.table(Banco.BR.causa,"banco.BR.causa.csv")

#####

#Para começar a análise

## 1o. - Análise exploratória

#tabelas com os óbitos por causas, com as populações e com as taxas por 100.000

D_table.br <- with( 'nome do banco', tapply( obitos, list(idade,periodo), sum ) )
Y_table.br <- with( 'nome do banco', tapply( pop, list(idade,periodo), sum ) )

#para calcular as taxas de mortalidade por 100mil, com 4 casas decimais
R_table.br <- round(D_table.br/Y_table.br*(10^5),4)

```

```

#gráficos

par(mfrow=c(2,2))

rateplot(R_table.br,which=c("AP"),ann=TRUE,col=1:10,a.lab = "Idade do óbito \npor ano de
ocorrência", p.lab = "Data do óbito", c.lab = "Data de nascimento", ylab = "Taxas")

rateplot(R_table.br,which=c("AC"),ann=TRUE,col=1:10,a.lab = "Idade do óbito \npor coorte de
nascimento", p.lab = "Data do óbito", c.lab = "Data de nascimento", ylab = "Taxas")

rateplot(R_table.br,which=c("PA"),ann=TRUE,col=1:10,a.lab = "Idade do óbito",
p.lab = "Data do óbito \npor faixa etária", c.lab = "Data de nascimento", ylab = "Taxas")

rateplot(R_table,which=c("CA"),ann=TRUE,col=1:10,a.lab = "Idade do óbito", p.lab = "Data do
óbito", c.lab = "Data de nascimento \ne óbitos por faixa etária", ylab = "Taxas")

#####
#Para os modelos usando o INLA

# 1o. - Baixar o INLA do site http://www.r-inla.org/download

# install.packages("INLA", repos="http://www.math.ntnu.no/inla/R/stable")

#para usar o INLA

library(INLA)

# o banco deverá conter, necessariamente, as variáveis 'idade', 'período' e 'coorte'.
# outras covariáveis podem ser introduzidas no modelo.

#Modelo do 1º. artigo

# a variável "região.num" foi usada para permitir que os efeitos aleatórios fossem estimados
# para cada região, de acordo com o objetivo do estudo.

```



```

modelo <- obitos ~ 1 + f(idade, scale.model=TRUE,model="rw1", replicate = regioao.num) +
  f(periodo, scale.model=TRUE, model="rw1", replicate = regioao.num) +
  f(coorte, scale.model=TRUE, model="rw1", replicate = regioao.num) +
  f(regiao, model="iid")

output = inla(modelo, family="poisson", E=pop, data='nome do banco',
  control.compute = list(dic = TRUE))

summary(output)

# Um gráfico padrão do INLA

plot(output, plot.predictor=F, plot.hyperparameters=F, plot.fixed.effects=F)

#####
# Outros gráficos podem ser desenhados usando as estimativas do modelo

#Gráfico de período por região

Regioes <- order(unique(dados.longo.br$regiao.num))
names(Regioes)<-c("CO", "N", "NE", "S", "SE")

nRegioes <- length(Regioes)
nPeriodo <- length(unique(output$summary.random$periodo$ID))

par(mfrow=c(1,1))

i <- 1
for(k in Regioes ){

  indices.aux <- seq((1 + nPeriodo * (k-1)),(nPeriodo * k))
  limitesY<-
range(output$summary.random$periodo$'0.025quant',output$summary.random$periodo$'0.
975quant')
  plot( x = output$summary.random$periodo$ID[indices.aux],

```

```

y = output$summary.random$periodo$'0.5quant'[indices.aux],
xlab = "Periodo", ylab = "", type = "l", lwd= 2, ylim = limitesY)
lines( x = output$summary.random$periodo$ID[indices.aux],
      y = output$summary.random$periodo$'0.975quant'[indices.aux],
      lty = 2)
lines( x = output$summary.random$periodo$ID[indices.aux],
      y = output$summary.random$periodo$'0.025quant'[indices.aux],
      lty = 2)
abline(h=0,lty=3,lwd=1)

title( names(Regioes)[i] )
i <- i + 1

}

#Gráfico de idade por região

Regioes <- order(unique(dados.longo.br$regiao.num))
names(Regioes)<-c("CO","N","NE","S","SE")

nRegioes <- length(Regioes)
nIdade <- length(unique(output$summary.random$idade$ID))

par(mfrow=c(1,1))

i <- 1
for(k in Regioes ){

indices.aux <- seq((1 + nIdade * (k-1)),(nIdade * k))
limitesY<-
range(output$summary.random$idade$'0.025quant',output$summary.random$idade$'0.975q
uant')
plot( x = output$summary.random$idade$ID[indices.aux],
      y = output$summary.random$idade$'0.5quant'[indices.aux],
      xlab = "Idade", ylab = "", type = "l", lwd= 2, ylim = limitesY)

```

```

lines( x = output$summary.random$idade$ID[indices.aux],
      y = output$summary.random$idade$'0.975quant'[indices.aux],
      lty = 2)
lines( x = output$summary.random$idade$ID[indices.aux],
      y = output$summary.random$idade$'0.025quant'[indices.aux],
      lty = 2)
abline(h=0,lty=3,lwd=1)

title( names(Regioes)[i] )
i <- i + 1

}

#####
#Gráfico de efeitos de coorte por região

#Gráfico de período por região

Regioes <- order(unique(dados.longo.br$regiao.num))
names(Regioes)<-c("CO","N","NE","S","SE")

nRegioes <- length(Regioes)
nCoorte <- length(unique(output$summary.random$coorte$ID))

par(mfrow=c(1,1))

i <- 1
for(k in Regioes ){

  indices.aux <- seq((1 + nCoorte * (k-1)),(nCoorte * k))
  limitesY<-
range(output$summary.random$coorte$'0.025quant',output$summary.random$coorte$'0.97
5quant')
  plot( x = output$summary.random$coorte$ID[indices.aux],
        y = output$summary.random$coorte$'0.5quant'[indices.aux],

```

```

        xlab = "Coorte", ylab = "", type = "l", lwd= 2, ylim = limitesY)
lines( x = output$summary.random$coorte$ID[indices.aux],
      y = output$summary.random$coorte$'0.975quant'[indices.aux],
      lty = 2)
lines( x = output$summary.random$coorte$ID[indices.aux],
      y = output$summary.random$coorte$'0.025quant'[indices.aux],
      lty = 2)
abline(h=0,lty=3,lwd=1)

title( names(Regioes)[i] )
i <- i + 1

}

#Grafico de efeitos de região

par(mfrow=c(1,1))

ef.reg<-output$summary.random$regiao$'0.5quant'
ef.reg.min<-output$summary.random$regiao$'0.025quant'
ef.reg.max<-output$summary.random$regiao$'0.975quant'

par(mfrow=c(1,1))

Regioes <- as.character(unique(dados.longo.br$regiao.num))
nRegioes <- length(Regioes)

#limitesY<-range(ef.reg.min,ef.reg.max)

limitesY<-c(-0.6,0.6)
plot(ef.reg , axes = F,
     xlab = "Regiões", ylab = "", ylim = limitesY, pch=19 )
axis(2)
axis(1, at = 1:5, labels = c("CO","N","NE","S","SE"))
for(i in 1:nRegioes ){

```

```

segments(x0 = i, x1 = i,
         y0 = ef.reg.min[i],
         y1 = ef.reg.max[i]
        )
}
abline(h=0,lty=2,lwd=1)
title("Brasil")

#Modelos do 2º. artigo

#Um modelo foi ajustado para cada UF com a variável 'prop.idcd' que representa a proporção,
#na mortalidade geral de mulheres na faixa etária do estudo, de óbitos registrados como
#causa ignorada

mod.UF.prop.idcd <- obitos ~ 1 + prop.idcd +
  f(idade, scale.model=TRUE, model="rw1") +
  f(periodo, scale.model=TRUE, model="rw1") +
  f(coorte, scale.model=TRUE, model="rw1")

out.UF.prop.idcd <- inla(mod.UF.prop.idcd, family="poisson", E=pop, data=UF,
                        control.compute = list(dic = TRUE, cpo=TRUE, waic=TRUE),
                        control.predictor = list(compute = T))

summary(out.UF.prop.idcd)

#####

#Gráficos de idade, período e coorte

#Gráficos de idade
limitesY<- range(out.RS.prop.idcd$summary.random$idade$'0.025quant',
out.RS.prop.idcd$summary.random$idade$'0.975quant')
plot( x = out.RS.prop.idcd$summary.random$idade$ID,
      y = out.RS.prop.idcd$summary.random$idade$'mean',
      xlab = "Age", ylab = "", type = "l", lwd= 2, ylim = limitesY)
lines( x = out.RS.prop.idcd$summary.random$idade$ID,

```

```

y = out.RS.prop.idcd$summary.random$idade$'0.975quant', lty = 2)
lines( x = out.RS.prop.idcd$summary.random$idade$ID,
      y = out.RS.prop.idcd$summary.random$idade$'0.025quant', lty = 2)
abline(h=0,lty=3,lwd=1)
title("UF" )

```

#Gráficos de periodo

```

limitesY<-range(out.UF.prop.idcd$summary.random$periodo$'0.025quant',
out.UF.prop.idcd$summary.random$periodo$'0.975quant')
plot( x = out.UF.prop.idcd$summary.random$periodo$ID,
      y = out.UF.prop.idcd$summary.random$periodo$'mean',
      xlab = "Period", ylab = "", type = "l", lwd= 2, ylim = limitesY)
lines( x = out.UF.prop.idcd$summary.random$periodo$ID,
      y = out.UF.prop.idcd$summary.random$periodo$'0.975quant',
      lty = 2)
lines( x = out.UF.prop.idcd$summary.random$periodo$ID,
      y = out.UF.prop.idcd$summary.random$periodo$'0.025quant',
      lty = 2)
abline(h=0,lty=3,lwd=1)
title("UF" )

```

#Gráficos de coorte

```

limitesY<-range(out.UF.prop.idcd$summary.random$coorte$'0.025quant',
out.UF.prop.idcd$summary.random$coorte$'0.975quant')
plot( x = out.UF.prop.idcd$summary.random$coorte$ID,
      y = out.UF.prop.idcd$summary.random$coorte$'mean',
      xlab = "Cohort", ylab = "", type = "l", lwd= 2, ylim = limitesY)
lines( x = out.UF.prop.idcd$summary.random$coorte$ID,
      y = out.UF.prop.idcd$summary.random$coorte$'0.975quant', lty = 2)
lines( x = out.UF.prop.idcd$summary.random$coorte$ID,
      y = out.UF.prop.idcd$summary.random$coorte$'0.025quant', lty = 2)
abline(h=0,lty=3,lwd=1)
title("UF" )

```

#Gráfico com os efeitos da 'prop.idcd' em cada UF

```
#Gráfico dos efeitos da 'prop.idcd' por UF
```

```
#Efeitos da prop.idcd
```

```
#média – repetido o mesmo comando para cada UF
```

```
ef.UF<- out.UF.prop.idcd$summary.fixed[2,1]
```

```
#95% CI
```

```
ef.UF.min<- out.UF.prop.idcd$summary.fixed[2,3]
```

```
ef.UF.max<- out.UF.prop.idcd$summary.fixed[2,5]
```

```
ef.UF<-c(ef.RO,ef.AC,ef.AM,ef.RR,ef.PA,ef.AP,ef.MA,ef.PI,ef.CE,ef.RN,ef.PB,ef.PE,ef.AL,ef.SE,  
ef.BA,ef.MG,ef.ES,ef.RJ,ef.SP,ef.PR,ef.SC,ef.RS,ef.MS,ef.MT,ef.GO,ef.DF)
```

```
ef.UF.min<-c(ef.RO.min,ef.AC.min,ef.AM.min,ef.RR.min,ef.PA.min,ef.AP.min,  
ef.MA.min,ef.PI.min,ef.CE.min,ef.RN.min,ef.PB.min,ef.PE.min,ef.AL.min,ef.SE.min,  
ef.BA.min,ef.MG.min,ef.ES.min,ef.RJ.min,ef.SP.min,ef.PR.min,ef.SC.min,ef.RS.min,  
ef.MS.min,ef.MT.min,ef.GO.min,ef.DF.min)
```

```
ef.UF.max<-c(ef.RO.max,ef.AC.max,ef.AM.max,ef.RR.max,ef.PA.max,ef.AP.max,  
ef.MA.max,ef.PI.max,ef.CE.max,ef.RN.max,ef.PB.max,ef.PE.max,ef.AL.max,ef.SE.max,  
ef.BA.max,ef.MG.max,ef.ES.max,ef.RJ.max,ef.SP.max,ef.PR.max,ef.SC.max,ef.RS.max,  
ef.MS.max,ef.MT.max,ef.GO.max,ef.DF.max)
```

```
Efeitos <- as.character(unique(ef.UF))
```

```
nEfeitos <- length(Efeitos)
```

```
plot(ef.UF,axes = F, xlab = "State of Residence", ylab = "", ylim = c(-0.3,0.2),  
pch=19,cex.lab=0.7 )
```

```
axis(2)
```

```
axis(1, at = 1:26, labels = c("RO","AC","AM","RR","PA","AP", "MA","PI","CE", "RN", "PB",  
"PE","AL","SE", "BA","MG", "ES","RJ","SP","PR","SC","RS","MS","MT","GO","DF"))
```

```
for(i in 1:nEfeitos ){
```

```
  segments(x0 = i, x1 = i,
```

```
    y0 = ef.UF.min[i],  
    y1 = ef.UF.max[i]  
  )  
  abline(h=0,lty=2,lwd=1)  
}
```