

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Mortalidade por câncer do colo do útero em três localidades da Região Sudeste, no período de 1980 a 2009: análise do efeito da idade-período-coorte”

por

Karina Cardoso Meira

Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Epidemiologia em Saúde Pública.

Rio de Janeiro, maio de 2013

Catálogo na fonte

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica

Biblioteca de Saúde Pública

M514 Meira, Karina Cardoso

Mortalidade por câncer do colo do útero em três localidades da Região Sudeste, no período de 1980 a 2009: análise do efeito da idade-período-coorte. / Karina Cardoso Meira. -- 2013.

xvi,159 f. : tab. ; graf.

Orientador: Silva, Cosme Marcelo Furtado Passos da

Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2013.

1. Neoplasias do Colo do Útero. 2. Coeficiente de Mortalidade. 3. Distribuição Temporal. 4. Modelos Logísticos. I. Título.

CDD – 22.ed. 616.994

Esta tese, intitulada

“Mortalidade por câncer do colo do útero em três localidades da Região Sudeste, no período de 1980 a 2009: análise do efeito da idade-período-coorte”

apresentada por

Karina Cardoso Meira

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Raphael Mendonça Guimarães

Prof.^a Dr.^a Mirian Carvalho de Souza

Prof.^a Dr.^a Gulnar Azevedo e Silva Mendonça

Prof. Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz

Prof. Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva – Orientador principal

Tese defendida e aprovada em 16 de maio de 2013

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado à todas pacientes com câncer do colo do útero que tive a oportunidade de cuidar, mulheres de muita fibra que me ensinam a cada dia

AGRADECIMENTOS

Primeiramente e, acima de tudo, agradeço a Deus que por Sua graça e misericórdia, me deu a oportunidade de concluir essa importante etapa da minha vida acadêmica.

Aos pacientes do INCA que tive o privilégio de assistir, pois me ensinaram muito mais do que cuidar do corpo, me ensinaram a cuidar da alma, o valor de um sorriso, de um toque e a valorizar a vida até o seu último suspiro. Levarei cada um de vocês dentro do meu coração durante toda a minha vida. Obrigada por me fazerem um ser humano melhor.

À minha mãe por seu amor, amizade e por todo o esforço desempenhado em minha formação. Obrigada por suas palavras de incentivo que sempre me deram forças para prosseguir.

Ao meu pai que tem me ensinado a cada dia que nunca é tarde para recomeçar e traçar um novo caminho

Às minhas irmãs Cátia e Andréia por me amarem de forma incondicional, por sempre torcerem pelo meu sucesso, e, principalmente pela família que somos. Amo vocês!

À minha sobrinha Maria Luíza, um raio de sol em minha vida, responsável pelos meus momentos de maior alegria.

Ao meu cunhado Edenildo por trazer brincadeiras e mais sorrisos para a nossa família e cuidar com tanto carinho e dedicação dos meus pais.

À minha avó Margarida e a minha tia Maura pelo apoio, carinho e pelas orações.

À amiga Aline Alves Ferreira por sua amizade, carinho, apoio e trabalhos realizados em conjunto que foram fundamentais para a concretização desse trabalho.

À amiga Aline Leal pela amizade e pelas boas conversas que tivemos, as quais ajudaram a aliviar o estresse do dia-a-dia.

Ao amigo-irmão Juliano por nossa amizade que já dura mais de uma década. Obrigada por sempre me acolher, ouvir e me ajudar nos momentos nos quais eu não tinha forças para prosseguir. Não existem palavras para descrever a gratidão que tenho a ti.

À amiga Taynãna César Simões pela oportunidade que tivemos de nos conhecer e nos ajudar nos momentos mais delicados durante essa caminhada. Obrigada pela disposição em ouvir e ajudar.

À amiga Giovana pelo carinho, palavras de incentivo e amizade que permanece apesar da distância.

Às amigas Alessandra, Cristina, Tatiany, Renata Cabrelli e Eliz obrigada pelo carinho, amizade e todo cuidado que tiveram comigo. Amenizando a saudade de casa.

Ao Fábio por me fazer rir, me ensinar a viver com mais leveza, sem tanta pressa e lista de atividades. E também pelas valiosas dicas de formatação do texto.

Às amigas enfermeiras Valdimere, Elaine, Ieda, Marleide e Valeska, por me ajudarem, trocando plantões. O que me permitiu estudar para as provas e participar de congressos. Muito obrigada, a ajuda de vocês foi fundamental para aquisição de novos conhecimentos e na concretização dessa importante etapa da minha vida.

Às técnicas em enfermagem, do quarto andar do HCII/INCA, Rosilene, Juscelina e Maria Terezinha, exemplos de profissionais em enfermagem e mulheres de muita fibra. Obrigada pelos sorrisos de todas as manhãs, os quais me deram forças para prosseguir nos momentos de dificuldade.

À amiga Ana Márcia Mendes-Castillo por estar presente em minha vida mesmo à distância, por meio do seu blog Coisa Nossa, escrevendo mensagens de fé e encorajamento. Esteja certa que suas palavras me deram forças para prosseguir nos momentos de maior dificuldade. Muito obrigada!

Agradeço aos meus professores do ensino fundamental Carlos Alberto e Sheila por terem estimulado os meus sonhos.

À Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo por me iniciar na ciência e arte que é a enfermagem.

Ao Instituto Nacional de Câncer pelo conhecimento adquirido na assistência, prevenção e pesquisa em oncologia.

À Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/FIOCRUZ) pelos conhecimentos adquiridos em saúde pública e epidemiologia.

Aos meus orientadores prof. Dr Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva e o prof. Dr Joaquim Gonçalves Valente, por terem acreditado em mim e permitido que eu chegasse até aqui. Agradeço pelas palavras de apoio, pelo incentivo e por sempre torcerem por mim. Sem vocês a caminhada teria sido mais difícil. Muito obrigada!

À prof Dra Gulnar Azevedo e Silva e o prof. Oswaldo Gonçalves Cruz pelas valiosas contribuições que fizeram ao presente trabalho durante o exame de qualificação.

Aos professores Drs Gulnar Azevedo e Silva, Oswaldo Gonçalves Cruz, Mirian Carvalho de Souza, Raphael Mendonça Guimarães, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes e Letícia de Oliveira Cardoso por se disporem a participar da banca de avaliação do doutorado.

Estendo ainda os meus agradecimentos a todos aqueles que direta ou indiretamente foram incentivadores ou colaboradores desse trabalho.

Ô profundidade da riqueza, tanto da sabedoria quanto do conhecimento de Deus! Quão insondáveis os seus juízos, e inescrutáveis os seus caminhos! Quem conheceu a mente do nosso Senhor? Ou quem foi o seu conselheiro? Quem primeiro lhe deu para que Ele o recompense? Pois dele, por Ele, e para Ele são todas as coisas. A Ele seja a glória para sempre! Amém.

Romanos 3:33-36.

RESUMO

Meira KC. Mortalidade por Câncer do Colo do Útero em três localidades da Região Sudeste, no período de 1980 a 2009: análise do efeito da idade-período-coorte. Rio de Janeiro, 2013[Tese de Doutorado] Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/FIOCRUZ.

Objetivo: Estimar o efeito da idade-período e coorte de nascimento (APC) mortalidade por câncer do colo do útero nos estado de Minas Gerais e nos municípios de São Paulo e Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2009. **Material e Método:** Trata-se de um estudo de tendência temporal cuja população foi composta por óbitos de mulheres por câncer do colo do útero (CCL), útero porção não especificada (PNE) e corpo do útero (CC) com idade igual ou superior a 30 anos, nos municípios de São Paulo (MSP), Rio de Janeiro (MRJ) e estado de Minas Gerais (MG), no período de 1980-2009. As informações de mortalidade e a população para o cálculo das taxas foram extraídas do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do DATASUS. Realizou-se a redistribuição dos registros classificados como PNE, para os óbitos por CCL e CC de acordo com a proporção de registros certificados originalmente para cada uma das categorias por causa, ano e faixa etária. Após a redistribuição, foram calculadas taxas de mortalidade segundo as faixas etárias e taxas de mortalidade padronizadas pelo método direto, utilizando-se como população padrão a Mundial, proposta por Segi Ajustaram-se modelos APC para as taxas de mortalidade por CCL em MSP, MRJ e MG, baseados na distribuição de Poisson. Também se aplicou três métodos para avaliar o efeito APC para o estado de Minas Gerais. **Resultados:** A taxa de mortalidade média do período por 100.000 mulheres no MRJ foi 15,90, 15,87 no MSP e 14,70 em MG. Verificou-se redução significativa na mortalidade por CCL nos dois períodos (1980-1994 e 1995-2009) no MRJ, MSP e em MG, sendo estes respectivamente, -1,20% (IC 95% -2,20% ; -0,09%), -1,46% (IC 95% -2,30% ; -0,61%) e -1,25% (IC95% 1,74; -0,76). E no período de 1995-2009, -2,58% (IC 95% -3,41%; -1,76%), -3,30% (IC 95% -4,30%; -2,29%) e -2,77% (IC95% -3,63; -1,91). A análise dos efeitos nas três localidades indicou progressiva redução no risco de morte nas sucessivas coortes, sendo $RR < 1$ nas mulheres nascidas após a década de 1960. Em relação ao período, observou-se diminuição no RR a partir dos anos 2000. E a comparação das três metodologias no Estado de Minas Gerais evidenciou efeito protetor para as mulheres nascidas após a década de 1940. Salienta-se que os resultados dos modelos APC baseados em funções de penalização, indicam que o modelo idade-coorte de nascimento se ajusta melhor aos dados do que o modelo idade-período. **Conclusão:** A utilização dos modelos APC, possibilita avaliar o efeito da idade, período e coorte de nascimento na evolução das taxas de mortalidade. Os resultados do presente estudo evidenciam a presença de um efeito de período no decréscimo das taxas de mortalidade por CCL, tendo em vista que a redução das mesmas ocorreu simultaneamente a implantação do programa de prevenção e controle dessa neoplasia que ocorreu no Brasil no final da década de 1990. Além disso, a aplicação das três metodologias indicou não ser possível utilizar apenas as funções de penalização na análise da evolução das taxas de mortalidade, pois essa tende a dar maior peso ao efeito da coorte quando as outras metodologias indicam ser o efeito de período o mais significativo.

Palavras-chave: neoplasias do colo do útero; coeficiente de mortalidade; distribuição temporal; modelos logísticos.

ABSTRACT

Meira KC .Mortality from Cervical Cancer at three locations in the Southeast Region, from 1980 to 2009: analysis of the effect of age-period-cohort. [Doctor of Science] National School of Public Health Sergio Arouca / FIOCRUZ.

Objective: To estimate the effect of age, period and birth cohort (APC) mortality from cervical cancer in the state of Minas Gerais and the cities of São Paulo and Rio de Janeiro, between 1980 and 2009. **Material and Methods:** This is a study of time trends whose study population was composed of women deaths due to cancer of the cervix (CCL), uterus part unspecified (PNE) and corpus uteri cancer (CC) aged 30 or more years in the cities of São Paulo (MSP), Rio de Janeiro (MRJ) and the state of Minas Gerais (MG), from 1980 to 2009. Mortality data and population for calculating rates were extracted from the Mortality Information System (SIM) DATASUS. Redistribution of records classified as PNE, for deaths by CCL and CC according to the proportion of records originally certificates for each category because, year and age group was held. After redistribution, mortality rates were calculated according to age and mortality rates standardized by the direct method, using as the standard population World, proposed by Segi. Also applied three methods to evaluate the effect APC for the state of Minas Gerais. **Results:** The effect of APC was adjusted by the Poisson regression model, for mortality rates for CCL in MSP, MRJ and MG. There was a significant reduction in deaths in both periods (1980-1994 and 1995-2009), respectively, -1,20% (IC 95% -2,20% ; -0,09%), -1,46% (IC 95% -2,30% ; -0,61%) e -1,25% (IC95% 1,74 ; -0,76). E no período de 1995-2009, -2,58% (IC 95% -3,41% ; -1,76%), -3,30% (IC 95% -4,30% ; -2,29%) e -2,77% (IC95% -3,63 ; -1,91). The analysis of the effects showed progressive reduction in the death risk in successive cohorts, and RR <1 (relative risk) among women born after the 1960's. For such period, there was a decrease in RR from the year 2000. And the comparison of the three methods in the state of Minas Gerais showed protective effect for women born after 1940 .The results of the APC models based on penalty function, indicates that AC (age-cohort) fits the data better than the model AP (age-period). **Conclusion:** The use of APC models, allows to evaluate the effect of age, period and birth cohort in the evolution of mortality rates. The results of this study show the presence of a period effect in decreasing mortality rates for CCL, because the reduction in rates occurred simultaneously deploying prevention and control program (PNCCC) that occurred in Brazil in the late 1990s. Furthermore, comparison of methodologies indicated not be used penalty functions in isolation, since this tends to give greater weight to the effect of birth cohort when other methods indicate the period effect be the most significant evolution

Keywords: uterine cervical neoplasms, mortality rate; temporal distribution; logistic models

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1. Panorama do câncer no Mundo e no Brasil.....	19
2.1.2 Panorama do câncer do colo do útero no Mundo e no Brasil.....	22
2.2 Câncer do colo do útero.....	36
2.2.1 Carcinogênese e História Natural.....	36
2.2.2 Prevenção primária para o câncer do colo do útero.....	41
2.2.3 Prevenção Secundária.....	44
2.2.4 Prevenção do câncer do colo do útero no Brasil.....	45
2.2.5 Qualidade das informações de óbitos no Brasil.....	48
3. Bases teóricas.....	54
3.1 Análises de séries temporais.....	54
3.1.2 Modelos de séries temporais.....	54
3.1.3 Modelos de regressão polinomial.....	55
3.1.4 Modelos autoregressivos.....	55
3.1.5 A variação percentual anual estimada (EAPC, ou “ <i>Estimated Annual Percent Change</i> ”).....	57
3.2 Modelos Age-Period-Cohort (APC).....	57
3.2.1 Funções de Penalização.....	60
3.2.2 Utilização de registros individuais.....	62
3.2.3 Funções estimáveis: desvios, curvaturas e <i>drift</i>	62
3.2.4 Modelos autoregressivo.....	63
3.2.5 Métodos não paramétricos.....	64
4. OBJETIVOS.....	68
4.1. Objetivo geral.....	68
4. 2. Objetivos específicos.....	68
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	69
5.1. Delineamento do Estudo, População de Referência e Fonte de dados.....	69
5.2 Procedimentos de Operacionalização.....	69
5.2.1 Tratamento dos dados.....	70

5.2. 2 Análise estatística	70
6. Resultados	74
6.1 Análises Idade-Período- Coorte: aplicação de três metodologias	74
6.1 Efeito idade -período-coorte na mortalidade por câncer do colo uterino em duas cidades brasileiras.....	99
6.3 Mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, análise do efeito da idade-período-coorte de nascimento	117
7. Considerações finais.....	137
8.REFERÊNCIAS.....	140
ANEXOS.....	151
ANEXO A. Coeficientes de interpolação baseados na fórmula <i>Sprague</i>	151
ANEXO B.....	152
ANEXO C. Mortalidade por câncer do colo do útero, coorte de nascimento e período de óbito, comparação das coortes uma a uma, de 1980-2009. Estado de Minas Gerais, Brasil.	153
ANEXO D. Mortalidade por câncer do colo do útero, coorte de nascimento e período de óbito, comparação das coortes de nascimento em bloco de três, de 1980-2009. Estado de Minas Gerais, Brasil.	154
ANEXO E. Mortalidade por câncer do colo do útero, coorte de nascimento e período de óbito, comparação dos per um a um, de 1980-2009. Estado de Minas Gerais, Brasil.	155
APÊNDICE	156
APÊNDICE A.....	156
APÊNDICE B.	157
APÊNDICE C.....	158
APÊNDICE D.....	159

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Características gerais dos estudos de tendência de mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil no período de 1980 a 2009.....	30
Tabela 1. Razão entre óbitos informados e estimados pelo IBGE segundo regiões. Brasil, 1991-2003.....	49
Tabela 2. Proporção de variáveis com preenchimento ignorado/branco na declaração de óbito, por Região de ocorrência do óbito, Brasil, 2003.....	50
Tabela 3. Mortalidade por câncer do colo do útero, no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.....	63
Tabela 4. Matriz modificada para análise período-coorte, utilizando a mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.....	64
Tabela 5. Mortalidade por câncer do colo do útero (por 100.000 mulheres), nos municípios do Rio de Janeiro e de São Paulo, no período de 1980 a 2009.....	87
Tabela 6. Variação percentual anual estimada (EAPC) das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, nos municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 1980 a 2009.....	88
Tabela 7. Ajustes para os modelos do efeito APC para a mortalidade por câncer do colo do útero, nos municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 1980 a 2009.....	89
Tabela 8. Variação percentual anual estimada das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.....	107
Tabela 9. Ajustes para os modelos do efeito <i>age-period-cohort</i> para a mortalidade por câncer do colo do útero, no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.....	108
Tabela 10. Ajustes para os modelos do efeito <i>age-period-cohort</i> para a mortalidade por câncer do colo do útero, no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009, segundo o método proposto por Decarli e La Vecchia.....	132

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de coleta e análise dos dados.....	69
Figura 2. Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero pela coorte de nascimento e idade do óbito, nos Municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, 1980 a 2009.....	90
Figura 3. Resultados do modelo APC ajustado para a mortalidade por câncer do colo do útero, nos municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 1980 a 2009.....	90
Figura 4. Gráfico das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, coorte de nascimento por idade, no estado de Minas Gerais, 1980 a 2009.....	109
Figura 5. Resultados do modelo APC ajustado para a mortalidade por câncer do colo do útero, no Estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.....	110
Figura 6. A) Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, período óbito por idade, no estado de Minas Gerais, 1980 a 2009.....	131
B) Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, coorte de nascimento por idade, no estado de Minas Gerais, 1980 a 2009.....	131
Figura 7. Estimação dos efeitos período e coorte de nascimento segundo o modelo de Decarli e La Vecchia, do efeito linear exclusivo e das curvaturas segundo o método de Holford.	133
Figura 8. Valores da estatística Z na comparação entre coortes de nascimento pela metodologia de Tarrone e Chu, mortalidade por câncer do colo do útero, idade de 30 a 79 anos, período de 1980 a 2009, coorte de 1901-1982, para o Estado de Minas Gerais.....	134
Figura 9. Valores da estatística Z na comparação entre os períodos pela metodologia de Tarrone e Chu, mortalidade por câncer do colo do útero, idade de 30 a 79 anos, período de 1980 a 2009, coorte de 1901-1982, para o Estado de Minas Gerais.....	135

LISTA DE ABREVIATURAS

- APC: EFEITO DA IDADE, DO PERÍODO E DA COORTE DE NASCIMENTO
- AC: MODELOS IDADE-COORTE DE NASCIMENTO
- ACS: AMERICAN CANCER SOCIETY
- ACIP: ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES
- AP: MODELOS IDADE-PERÍODO
- ARIMA: MODELO AUTO-REGRESSIVO INTEGRADO DE MÉDIAS MÓVEIS
- AR: MODELO AUTO-REGRESSIVO
- ASCUS: CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO
- CAF: CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA
- CCL: CÂNCER DO COLO DO ÚTERO
- CC: CÂNCER DO CORPO DO ÚTERO
- CO: REGIÃO CENTRO-OESTE
- CID-9: CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DAS DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE 9^o EDIÇÃO
- CID-10: CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DAS DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE 10^o EDIÇÃO
- DO: DECLARAÇÃO DE ÓBITO
- DST: DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS
- EAPC: VARIAÇÃO PERCENTUAL ANUAL ESTIMADA
- FOSP: FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO
- HPV: PAPILOMA VÍRUS HUMANO
- HSIL: DISPLASIA DE ALTO GRAU
- HIV: VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANO
- IBCC: INSTITUTO BRASILEIRO DE CONTROLE DO CÂNCER
- IBGE: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA
- INCA: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA
- JEC: JUNÇÃO ESCAMOSO-COLUNAR

LSIL: LESÃO ESCAMOSA DE BAIXO GRAU

MA: MÉDIAS MÓVEIS

MG: ESTADO DE MINAS GERAIS

MRJ: MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO

MS: MINISTÉRIO DA SAÚDE

MSP: MUNICÍPIO DE SÃO PAULO

NE: REGIÃO NORDESTE

N: REGIÃO NORTE

NIC: NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

OMS: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

OPAS: ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE

OR: ODDS RATIO

PNCCC: PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

PNI: PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO

PNE: CÂNCER DO ÚTERO PORÇÃO NÃO ESPECIFICADA

PAISM: PROGRAMA DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE DA MULHER

RR: RISCO RELATIVO

S: REGIÃO SUL

SARIMA: MODELO QUE INCORPORA FUNÇÕES TRIGONOMÉTRICAS AO MODELO ARIMA

SIM: SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE MORTALIDADE

SUS: SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

SVO: SERVIÇO DE VERIFICAÇÃO DE ÓBITO

TM: TAXA DE MORTALIDADE

VPP: VALOR PREDITIVO POSITIVO

VPN: VALOR PREDITIVO NEGATIVO

1.INTRODUÇÃO

O Brasil encontra-se em transição epidemiológica acelerada, passando do predomínio das doenças infecto-parasitárias para as doenças crônico-degenerativas. Em 1930, as doenças infecto-parasitárias representavam 45,7% dos óbitos informados no Brasil e, em 1999, foram responsáveis por apenas 5,9% das mortes com causas definidas¹.

Observa-se nesta transição tanto os cânceres de maior prevalência em países desenvolvidos, como de pulmão, mama, próstata, cólon-reto, quanto os cânceres relacionados à pobreza, tais como do colo do útero, pênis, estômago e cavidade oral².

Nesse contexto de transição epidemiológica, o câncer do colo do útero apresenta-se como um importante problema de saúde pública. Representando, no mundo, a terceira causa de câncer mais incidente nas mulheres, e, a quarta causa de mortalidade. E no Brasil, constitui-se a quarta causa de mortalidade, assumindo a segunda posição nas regiões menos desenvolvidas³⁻⁴. Tal realidade é preocupante, tendo em vista que essa neoplasia é considerada prevenível, por se tratar de uma afecção com história natural bem conhecida, etapas bem definidas e progressão lenta das suas lesões. Permitindo a sua detecção em fase incipiente e curável, por meio do exame de rastreamento Papanicolaou. Além disso, na última década, disponibilizaram-se vacinas profiláticas para infecção pelo vírus HPV, o qual se constitui causa necessária para o desenvolvimento dessa doença⁵⁻⁶.

No Brasil, como na maior parte dos países da América Latina o rastreamento citológico do câncer do colo do útero foi introduzido no final dos anos 50 e início dos 60, porém limitado ao contexto da prática clínica e não como iniciativa de saúde coletiva. A introdução do exame citológico ocorreu em meados da década de 1970, ampliando-se em 1983 com a implantação do PAISM (Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher). Em 1996, o Ministério da Saúde em parceria com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) iniciou o Programa “Viva Mulher” que envolvia cinco capitais brasileiras e um estado, tendo como população-alvo mulheres na faixa etária de 35 a 49 anos. Em 1998, esse programa foi estendido a todo o território nacional^{4,7}. Após a instalação do Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo Uterino (PNCCC), a cobertura do preventivo vem aumentando progressivamente^{4,7}.

Estudos de tendência no Brasil como um todo e nas capitais têm demonstrado redução nas taxas de mortalidade por essa neoplasia nas últimas três décadas⁸⁻⁹. Essa redução pode estar relacionada à expansão do programa de rastreamento por meio do Papanicolaou¹⁰, mudanças no comportamento sexual devido ao advento da epidemia da AIDS, maior conhecimento da população sobre a doença e acesso aos meios de diagnósticos¹¹.

No entanto, esses estudos de tendência de mortalidade foram realizados utilizando taxas de mortalidade resumidas por idade e período de óbito⁸⁻⁹ e não consideraram o efeito da coorte de nascimento, um importante fator na evolução das taxas de incidência e mortalidade das doenças crônicas¹²⁻¹⁴.

As taxas de mortalidade permaneceram superiores às encontradas nos países desenvolvidos, que, em média, são inferiores a 5,0 óbitos/100.000 mulheres¹⁵⁻¹⁶. Esta diferença pode, em parte, ser explicada pela presença nestes países de programas de rastreamento organizados, onde se prioriza a identificação e mobilização das mulheres de maior risco para o desenvolvimento da doença¹⁷. Ao passo que, no Brasil, o mesmo é realizado de maneira oportunística e desigual, permitindo que algumas mulheres realizem mais exames do que o preconizado, enquanto que, outras nunca o realizam^{7,18}.

No presente estudo, analisaremos a tendência de mortalidade por câncer do colo do útero, em três localidades da região Sudeste (municípios do Rio de Janeiro e São Paulo e o estado de Minas Gerais), considerando o efeito da idade, do período e da coorte de nascimento na evolução das taxas. A utilização de modelos *age-period-cohort* (APC) possibilita separar o efeito do período do efeito da coorte de nascimento; e desta maneira, correlacionar as mudanças nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero às alterações no nível de exposição ao vírus HPV e aos cofatores relacionados à persistência das lesões por ele provocadas, ou às mudanças nas medidas de prevenção específicas¹²⁻¹⁴.

2.REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Panorama do câncer no Mundo e no Brasil.

A incidência e a mortalidade por câncer têm crescido nas últimas décadas, como resultado da urbanização, industrialização e aumento da expectativa de vida, aumentando a exposição dos seres humanos a agentes potencialmente cancerígenos^{1,3}.

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2000 houve no mundo mais de 6 milhões de mortes por câncer e 10,9 milhões de casos incidentes. A mesma instituição estima um aumento de 50,0% nas taxas de incidência desta patologia para o ano de 2020, sendo que mais de um terço dos casos ocorrerão nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento¹⁹. E em 2008, foram estimados 7,6 milhões de mortes e 12,7 milhões de casos novos, com 64,0% da mortalidade e 56,0% da incidência ocorrendo em países em desenvolvimento³.

No ano de 2000, a OMS estimou 1 milhão de casos incidentes de câncer de mama e 471 mil casos de câncer do colo do útero, sendo estas as neoplasias mais frequentes no sexo feminino. E no sexo masculino os tumores mais incidentes foram pulmão (902 mil casos novos) e próstata (543 mil casos novos)¹⁹. Enquanto que, em 2008, o câncer do colo do útero (529,800 mil casos novos) passou a ser a terceira neoplasia mais incidente no sexo feminino, sendo superada pelo câncer do cólon e reto (570,100 mil casos novos)³.

Na América Latina, observam-se as menores taxas de mortalidade por cânceres quando comparadas às taxas dos países da Europa Ocidental, Estados Unidos da América (EUA) e Canadá. Nas últimas décadas houve redução nas taxas de mortalidade por câncer de pulmão, estômago, útero e cânceres tabaco-relacionados. Os cânceres mais incidentes nos homens são próstata, pulmão e estômago, e entre as mulheres mama, colo do útero e cólon e reto²⁰.

No ano de 2008, as taxas de incidência para todos os cânceres nos países desenvolvidos foram duas vezes maiores do que a dos países em desenvolvimento. Tal realidade foi observada em ambos os sexos. Contudo as taxas de mortalidade no sexo masculino e no feminino foram respectivamente, 21% e 2% mais alta do que nos países em desenvolvimento³.

As disparidades verificadas nas taxas de incidência e mortalidade por cânceres entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento refletem diferenças na prevalência e distribuição dos fatores de risco, desigualdades no acesso aos cuidados de saúde e diagnóstico precoce^{3, 21-22}.

Estimaram-se para o Brasil 489.270 casos novos de câncer no ano de 2010, sendo 253.030 no sexo feminino e 236.240 no masculino. Entre as mulheres os cânceres com maior número de casos novos foram: câncer de mama (49.240), colo do útero (18.430), cólon e reto (14.800) e traqueia, brônquio e pulmão (9.830). E nos homens câncer de próstata (52.350), traqueia, brônquio e pulmão (17.800), estômago (13.820) e cólon e reto (13.310)².

As taxas de mortalidade por câncer geral no país apresentaram queda de 4,8% no período de 1980 (52,5 óbitos/100.000 habitantes) a 1995 (50,1 óbitos/100.000 habitantes). Perfil semelhante foi observado na região Sudeste e Sul as quais apresentaram, respectivamente, queda de 12,2% e 2,2%. Ao passo que, as regiões Centro-Oeste (16,4%), Norte (39,2%) e Nordeste (15,1%) apresentaram crescimento nas taxas de mortalidade por essa doença¹⁰.

Os resultados do estudo acima sofreram várias críticas, pois a qualidade da informação para o Brasil como um todo não é satisfatória, havendo uma grande proporção de registros classificados com causa do óbito mal-definida. Entretanto, as suas conclusões de queda nas taxas de mortalidade por câncer no Brasil, foram confirmadas por outro estudo que analisou a mortalidade por câncer apenas nas capitais dos estados, situados nas regiões que apresentam maior cobertura e qualidade dos registros do que o país como um todo⁹.

Verificou-se redução nas taxas ajustadas para todos os tipos de cânceres na população feminina nas capitais dos Estados. Esta variou de 105,0 óbitos/100.000 mulheres (1980) para 94,0 100.000 mulheres (2004), um decréscimo de 10,5%. Nos homens, no mesmo período, a redução na mortalidade foi de 4,6% (de 147,0 para 140,6 óbitos/100.000 homens). Observou-se uma pequena redução na mortalidade por câncer de pulmão entre os homens e aumento nas taxas de mortalidade por câncer de próstata. Nas mulheres verificou-se tendência descendente na mortalidade por câncer do útero porção não especificada e aumento nas taxas de mortalidade por câncer de pulmão. A tendência da mortalidade por câncer de mama permaneceu estável, enquanto que a

mortalidade por câncer do colo do útero apresentou um discreto aumento no final do período⁹.

Silva et al (2011)²³, apresentam as taxas de mortalidade por câncer geral e dos principais tipos corrigidas pela redistribuição proporcional de 50% das causas mal-definidas, no período de 1980 a 2006. Tendo em vista que a magnitude do câncer pode ser maior do que as apresentadas pelas estatísticas oficiais. Considerando-se a grande proporção de registros de óbitos classificados como causa mal-definida, sobretudo no interior do Norte e Nordeste. Após a correção os autores, verificaram aumento nas taxas de mortalidade para todos os tipos de câncer, sendo este maior que 10% no início dos anos 1980 e em torno de 5% em 2006.

Contrastando com os resultados de Wünsch Filho & Moncau (2002)¹⁰, o estudo acima²³ verificou no Brasil aumento nas tendências de mortalidade tanto para homens ($\beta=0,777$; $p<0,001$) quanto para mulheres ($\beta=0,467$; $p<0,001$). Nas capitais dos estados houve estabilidade nas taxas de mortalidade para homens ($\beta=-0,108$; $p=0,261$), diferindo dos resultados encontrados no estudo de Fonseca et al (2010)¹¹ no período de 1980 a 2004. Nas mulheres a tendência de mortalidade foi decrescente ($\beta=-0,153$; $p=0,035$). Enquanto que, nas cidades do interior houve aumento tanto para os homens ($\beta=1,038$; $p<0,001$) quanto para as mulheres ($\beta=0,713$; $p<0,001$).

Após a correção, observou-se aumento nas taxas de mortalidade, sendo este mais expressivo nas cidades do interior do que nas capitais. Nas cidades do interior o acréscimo nas taxas de mortalidade foi de 16,8% no sexo masculino e 16,4% para o feminino em 1980, e nas capitais foi de 1,6% para homens e 1,7% nas mulheres. Em 2006 o aumento foi de 5,1% para homens e 4,2% em mulheres no país inteiro. Nas capitais esse aumento foi de 2,9% em homens e 2,4% nas mulheres; e no interior: 6,0% no sexo masculino e 5,0% no sexo feminino. Contudo, houve modificação na tendência temporal das taxas, apenas nas capitais e no sexo feminino. A tendência que era decrescente tornou-se estável após a correção ($\beta=-0,080$; $p=0,279$)²³.

Os autores acreditam que as disparidades observadas na tendência das taxas de mortalidade entre as capitais dos Estados e as cidades do interior, podem ser parcialmente explicadas pelo menor alcance das medidas de prevenção nas cidades do interior, além da dificuldade de acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento que as populações vivenciam fora dos grandes centros urbanos²³.

2.1.2 Panorama do câncer do colo do útero no Mundo e no Brasil.

No mundo, o câncer do colo do útero é a terceira causa de incidência e a quarta causa de mortalidade nas mulheres. Representando 9,0% (529.000) do total dos casos novos e 8,0% (275.100) do total de mortes em mulheres no ano de 2008³.

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), ocorrem no mundo 270.000 mortes por câncer do colo do útero anualmente. Destas, 40.000 mortes ocorrem em países desenvolvidos e 230.000 em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento¹⁹.

Em 2008, os países em desenvolvimento apresentam mais de 85,0% dos casos novos e da mortalidade por essa neoplasia. As maiores taxas de incidência por essa patologia foram observadas na África, Ásia Central e Sul e, América do Sul. Ao passo que as menores taxas, no oeste da Ásia, Nova Zelândia e América do Norte³.

A sobrevida para este tipo de neoplasia é considerada boa, embora se observe diferenças entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. Nas regiões desenvolvidas a sobrevida global em cinco anos é de 61,0%, Enquanto que, nos países em desenvolvimento, nos quais muitos casos são diagnosticados em etapas relativamente avançadas, estes valores são mais baixos, sendo a sobrevida média 41,0%²⁴. Essa realidade pode ser explicada pela dificuldade de acesso aos serviços de prevenção e controle do câncer do colo do útero, a que estão submetidas às mulheres dos países mais pobres²¹⁻²².

A Europa apresenta tendências variadas na mortalidade por câncer do colo uterino. As menores taxas da União Européia são observadas na Finlândia (0,5/100.000 mulheres) e Suíça (0,9/100.000 mulheres), e as maiores na Irlanda (3,4/100.000 mulheres) e Portugal (3,2/100.000)¹⁵.

Na Europa Ocidental observou-se substancial declínio da mortalidade, exceto na Irlanda que apresentou aumento nas taxas desde a década de 1980. As maiores taxas concentram-se nos países do Leste Europeu. Na Bulgária e Romênia verifica-se crescimento a partir da década de 1980., na Hungria e Polônia ocorreu queda nas taxas de mortalidade¹⁵.

No continente americano as menores taxas de mortalidade por essa neoplasia encontram-se nos Estados Unidos e Canadá e as maiores nos países da América Latina e

em alguns países do Caribe. Na década de 1960 observou-se uma taxa de mortalidade por câncer do colo do útero de 7,8/100.000 mulheres na República Dominicana, 26,4/100.000 mulheres na Venezuela e 10,0/100.000 nos EUA e Canadá²⁵.

No Brasil, o número de casos novos do câncer do colo do útero esperado para o ano de 2010 foi de 18.430 casos, com um risco estimado de 18 casos a cada 100 mil mulheres. Sendo previstos 1.330 casos (12,9/100.000 mulheres) no Estado de Minas Gerais, 2.080 casos (24,5 casos/100.000 mulheres) no Estado do Rio de Janeiro e 3.190 casos (14,3/100.000 mulheres) no Estado de São Paulo².

Não considerando os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o mais incidente na Região Norte (23,0 casos/100.000 mulheres). Nas regiões Centro-Oeste (20,0 casos/100.000 mulheres) e Nordeste (18,0 casos/100.000 mulheres), ocupam a segunda posição mais frequente e nas regiões Sul (21,0 casos/100.000 mulheres) e Sudeste (16,0 casos/100.000 mulheres), a terceira posição².

Dados dos Registros Câncer de Base Populacional indicam que as taxas de incidência por câncer do colo do útero ajustadas pela população mundial, foram de 50,6 casos/100.000 mulheres no Distrito Federal (1996-1998), 41,4 casos/100.000 mulheres em Goiânia (1996-2000), 34,7 casos/100.000 mulheres em Belém (1996-1998), 26,2 casos/100.000 mulheres em Recife (1995-1998), 23,6 casos/100.000 mulheres em João Pessoa (1999-2000) e 20,8 casos/100.000 em Natal (1998-1999)²⁶.

Os estudos descritos a seguir analisaram a tendência de mortalidade por essa neoplasia no país como um todo^{8, 10, 23, 27, 28}, apenas nas capitais dos estados brasileiros⁹ e nos Estados da região Nordeste²⁹. E em estados ou municípios específicos tais como, Pará³⁰, Bahia³¹, Minas Gerais³²⁻³³, Paraná³⁴ e Rio Grande do Sul³⁵⁻³⁶, Goiânia³⁷, Recife³⁸, São Paulo^{11, 39}, Salvador⁴⁰, Juiz de Fora⁴¹ e Rio Branco⁴².

Não é possível realizar comparações entre os resultados destes, pois os autores utilizaram métodos diferentes tanto para a correção dos óbitos por câncer do colo do útero quanto de análise estatística da tendência temporal. Diferenças estas que são descritas no Quadro 1.

Em relação à correção dos registros de óbitos classificados como câncer do colo do útero empregou-se os seguintes métodos:

- Somar o número de casos por câncer do colo do útero e útero porção não especificada^{32, 35,40-42};
- Redistribuição dos registros classificados como câncer do útero porção não especificada para os registros de óbitos por câncer do colo do útero e câncer do corpo do útero. De acordo com a proporção de registros certificados originalmente para cada uma das categorias por causa, ano e faixa etária (redistribuição completa)^{8,39};
- Correção da magnitude por câncer do colo do útero no Brasil, por meio da correção do sub-registro, redistribuição dos registros classificados como causa mal-definida, além da redistribuição dos óbitos por neoplasia com diagnósticos incompletos e dos registros classificados como câncer do útero porção não especificada^{23, 27,29};
- Investigação em prontuários dos óbitos classificados como câncer do útero porção não especificada, além de consultas aos arquivos do Serviço de Verificação de Óbito, ao médico assistente e ao Registro de Câncer de Base Populacional da Secretaria Estadual de Saúde³⁸.

Observaram-se também estudos que não promoveram medida de correção, apenas apresentaram os dados dos registros classificados como câncer do colo do útero^{10, 28, 30, 31, 34, 35,37}. Enquanto que, o estudo de Fonseca et al., (2004)¹¹ apresentou as tendências de mortalidade por câncer do colo do útero, câncer do corpo do útero e câncer do útero porção não especificada.

No Brasil, no período de 1980 a 1995, verificou-se uma redução de 9,8% na mortalidade por câncer do colo do útero. Perfil semelhante foi apresentado pelas regiões Centro-Oeste (-23,0%), Nordeste (-16,7%) e Sudeste (-14,6%). As regiões Norte (20,0%) e Sul (11,1%) apresentaram variação percentual ascendente nas taxas de mortalidade. Esses resultados devem ser analisados com cautela, pois a qualidade da informação para o Brasil como um todo não é satisfatória. Há uma grande proporção de registros classificados como causa mal-definida, principalmente no interior das regiões Norte e Nordeste⁴³.

No período de 1980 a 2004, Fonseca et.al. (2010)⁹ analisaram a tendência de mortalidade por câncer somente nas capitais brasileiras. Verificaram tendência estacionária da mortalidade por câncer do colo do útero até 1999, quando um pequeno aumento nas taxas foi observado. Os autores acreditam que esta realidade pode estar

relacionada à ampliação da cobertura do exame de Papanicolaou que permitiu melhor precisão diagnóstica dos casos dessa neoplasia.

O estudo desenvolvido Silva et al, (2010)⁸ promoveu a redistribuição completa, evidenciando uma tendência de aumento nas taxas de mortalidade por essa neoplasia, no Brasil como um todo ($\beta = 0,012$; $p < 0,007$). Nas capitais dos Estados observou-se redução nas taxas de mortalidade ($\beta = -0,080$; $p < 0,001$) e nos municípios do interior tendência estacionária ($\beta = -0,005$; $p < 0,479$). As regiões geográficas apresentaram padrões distintos. No Sudeste e Sul evidenciou-se redução na tendência de mortalidade tanto nas capitais quanto no interior. Ao passo que, o Norte e Nordeste apresentaram perfil de queda nas capitais e aumento nos municípios do interior. E o Centro-Oeste apresentou padrão semelhante ao Brasil como um todo. Os autores destacam a queda na tendência de mortalidade por câncer de porção não especificada, neste período, tanto nas capitais ($\beta = -0,127$; $p < 0,001$) quanto nos municípios do interior ($\beta = -0,053$; $p < 0,001$). Essa redução foi maior após a implantação e intensificação do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do útero (PNCCC)⁸.

Guimarães et al.(2012)²⁸, analisaram a mortalidade por câncer do colo do útero, no período de 1980 a 2009, aplicando três técnicas para avaliação da tendência da mortalidade por câncer do colo do útero: regressão polinomial, médias móveis e *jointpoint*. Verificou-se tendência decrescente no período analisado, havendo redução estatisticamente significativa após 2005 (análise do *jointpoint*) e 2006 pela análise das médias móveis.

No município de Goiânia a taxa de mortalidade por essa neoplasia no período de 1980 a 1997 foi de 10,66 óbitos/100.000 mulheres e teve um decréscimo de 0,44% ao ano. Verificou-se tendência decrescente na taxa de mortalidade e incidência por essa neoplasia, e crescimento nas taxas de mortalidade e incidência por câncer do corpo do útero³⁷.

Na cidade de Recife, as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero apresentaram tendência descendente ($\beta = -0,22$; $p < 0,001$), no período de 1980 a 2004. O coeficiente de mortalidade padronizado, entre 1980 e 2004, passou de 14,7 para 4,9 óbitos/100.000 mulheres, com uma redução anual de 66,7%³⁸.

No município de São Paulo, com óbitos entre 1980 e 1999, observou-se tendência estacionária nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero ($\beta = -0,001$ $p = 0,9$). Nas taxas de mortalidade por câncer do corpo do útero foi verificada

tendência ascendente ($\beta = 0,032$, $p = 0,001$) e tendência descendente na mortalidade por câncer do útero porção não especificada ($\beta = -0,085$, $p < 0,001$)¹¹. No período de 1980 a 2000 após a redistribuição completa dos registros de óbitos classificados como câncer do útero porção não especificada, verificou-se redução de 8,62% ao ano na taxa de mortalidade por câncer do colo do útero. No mesmo período, verificou-se tendência estacionária na mortalidade por câncer do corpo do útero³⁹.

Em Belém, foi observado um declínio nas taxas de mortalidade não corrigidas por câncer do colo do útero e, um percentual médio anual de redução de 3,3% no período 1980-1989, 2,0% no período 1990-1997 e 2,6% para todo o período³⁰.

No Estado do Acre, em sua capital Rio Branco, verificou-se tendência descendente nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero (soma dos óbitos por câncer do colo do útero e útero de porção não especificada) no período de 1980 a 2006 ($\hat{y} = 17,35 - 0,30x - 0,043x^2$, $p=0,001$). Entre os anos de 1994 e 2000, observou-se redução acentuada na taxa, com variação anual percentual negativa de 10,7%⁴².

Os achados dos estudos acima devem ser analisados com cautela, pois a qualidade da informação na região Norte não é satisfatória, há grande proporção de registros classificados como causa do óbito mal-definida⁴³. E a cobertura do SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade) nessa região foi de 74,6%, enquanto que a cobertura das regiões Sul e Sudeste, foram respectivamente, 94,6% e 90,6%⁴⁴.

Em Salvador, no período de 1979 a 1997, a taxa de mortalidade por essa patologia apresentou um declínio de 48,8%, variando de 20,7 óbitos/100.000 mulheres em 1979 para 10,6 óbitos/100.000 mulheres em 1997. Salienta-se que as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero foram corrigidas, por meio da soma de todos os registros classificados como câncer do útero porção não especificada aos registros de câncer do colo do útero⁴⁰. Em estudo mais recente na cidade de Salvador, no período de 1980 a 2007, também foi observada redução nas taxas de mortalidade, sendo esta de 2,14%. As taxas de mortalidade por câncer do colo do útero não foram corrigidas, e variaram de 9,76/100.000, em 1980 para 6,44/100.000, em 2007. O mesmo estudo mostrou discreto aumento nas taxas de mortalidade por essa neoplasia no Estado da Bahia (0,17%). Os coeficientes de mortalidade variaram de 3,71 em 1980 a 4,81 óbitos/100.000 mulheres em 2007³¹.

Na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais, no período de 1980 a 2006, observou-se redução nas taxas de mortalidade corrigidas por câncer do colo do útero, variando de 12,3 óbitos/100.000 mulheres em 1982 a 3,6 óbitos/100.000 mulheres em 2006. A

tendência de mortalidade no período foi descendente ($\hat{y} = 5,98 - 0,13x + 0,01x^2$, $p=0,001$)⁴¹.

O estado de Minas Gerais apresentou diminuição gradativa da mortalidade corrigida por câncer do colo do útero no período de 1980 a 2005, variando de 9,2 óbitos/100.000 mulheres em 1980 para 5,7/ óbitos 100.000 mulheres em 2005. Houve decréscimo da mortalidade para cada um dos estratos etários analisados e uma redução de 1,93% ao ano nas taxas de mortalidade³².

O estado do Paraná apresentou um acréscimo de 1,67% (IC 1,05-2,29) nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, no período de 1980 a 2000. A maioria das regionais de saúde apresentou tendência estacionária, exceto, as regionais de Campo Mourão (4,91% IC 0,83-9,16), Guarapuava (8,18% ;IC_{95%} 4,89-11,57) e Ponta Grossa (5,50% ;IC_{95%} 0,14-11,15) que foram às regiões com maior crescimento percentual na mortalidade durante o período analisado. Destaca-se que estas regionais apresentam as maiores disparidades socioeconômicas do Estado³⁴.

No estado do Rio Grande do Sul, houve um acréscimo de 19,6% nas taxas de mortalidade, no período de 1979 a 1998, variando de 3,2/100.000 para 9,7 óbitos/100.000 mulheres. Observou-se um acréscimo de 0,17 ($y = 6,22905 + 0,17182x$) no coeficiente angular. A tendência de mortalidade por câncer do útero porção não especificada foi semelhante à apresentada por câncer do colo do útero até o ano de 1983, momento no qual se tornou negativa, com uma redução anual de aproximadamente 0,13 ($\hat{y} = 8,10857 - 0,12675 x$)³⁵. Hallal et al (2001)³⁶, verificaram neste Estado tendência estacionária no período de 1979 a 1995 ($\beta = -0,05$, $p > 0,05$) nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero e por útero porção não especificada. No entanto, não se verificou o mesmo padrão de tendência quando essas taxas foram analisadas separadamente. Para câncer do colo do útero, houve aumento no período, em 1979/81 seu valor foi de 5,0 óbitos/100.000 mulheres, passando para 5,3 em 1984/86 e para 5,9, nos dois últimos triênios (1987-1989 e 1990-1991-1992). Ao passo que, as taxas de câncer de útero porção não especificada diminuiriam no decorrer do período, no primeiro triênio, foi igual a 5,7 óbitos/100.000 mulheres, passando para 5,1, 4,6 e 3,9/100.000 mulheres, nos triênios consecutivos.

Os resultados acima mostram que a magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero varia de acordo com a realização ou não da correção dos registros

classificados como câncer do útero de porção não especificada. Segundo Loss et al (2004)⁴⁵ a aplicação de técnicas para correção da mortalidade por câncer do colo do útero é importante, pois a realização de estudos utilizando apenas os registros classificados como câncer do colo do útero podem subestimar a mortalidade por essa neoplasia. Os cânceres que acometem o útero requerem a especificação da topografia acometida (colo ou corpo). Esses apresentam diferenças histológicas, epidemiológicas e etiológicas. Estimativas errôneas da mortalidade por cada uma dessas topografias acontecem devido ao fato de ocorrer uma grande porcentagem de registros de óbitos classificados como câncer do útero porção não especificada. Salienta-se que os erros de classificação de topografia do tumor indicam alta probabilidade de erro no diagnóstico, além de assistência médica insuficiente e inadequada⁴⁵.

Verificou-se no início da década de 2010, pesquisas que tinham como metodologia a redistribuição proporcional de 50% dos registros de óbitos classificados como causa mal-definida. Os autores tinham como hipótese que o impacto dessa patologia na mortalidade geral poderia ser maior do que o apresentado pelas estatísticas oficiais devido à grande proporção de registros classificados como causa mal definida^{23, 27,29}.

No primeiro estudo, verificou-se uma tendência de redução na mortalidade por câncer do colo do útero ($\beta = -0,07$; $p < 0,001$) no período de 1980 a 2006. O decréscimo apresentado pelas capitais não foi alcançado pelos municípios do interior. As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram as maiores taxas de mortalidade por essa neoplasia. Após a correção observou-se aumento de 200% nas taxas de mortalidade nos municípios do interior da região Norte e 80% dos municípios da região Nordeste²³.

O segundo estudo promoveu a correção dos óbitos por câncer do colo do útero no Brasil no período de 1995 a 2006. Houve aumento expressivo nas taxas de mortalidade após a correção, apresentando aumento de 103,4% no Brasil, e variação de 35,0% para as capitais da região Sul e 339,0% para o interior da região Nordeste. Além disso, verificaram grandes variações por região, entre as capitais, municípios da região metropolitana e do interior. No Brasil, após a correção houve aumento de 100,0% nas taxas de mortalidade para as mulheres de todas as faixas etárias, passando de 5,1 para 10,4 óbitos/100.000 mulheres-ano, ajustadas pela população mundial. Assim como no estudo anterior, as regiões Norte (15,6 óbitos/100.000 mulheres), Nordeste (14,8 óbitos/100.000 mulheres) e Centro-Oeste (12,1 óbitos/100.000 mulheres) apresentaram as maiores taxas de mortalidade corrigidas. Destaca-se que a redistribuição dos registros

classificados como câncer do útero porção não especificada foi responsável pelo incremento de 55,6% nas taxas de mortalidade. Sinalizando para a dificuldade de acesso aos serviços de prevenção e tratamento do câncer do colo do útero a que muitas mulheres ainda estão submetidas²⁷.

Na região Nordeste no período de 1996 a 2005, as capitais apresentaram os maiores coeficientes de mortalidade sem correção e as cidades do interior os menores. Após a correção houve inversão desse padrão, os maiores coeficientes de mortalidade foram observados nas cidades do interior. As taxas sem correção nas capitais apresentaram tendência descendente e após a correção tendência ascendente. Enquanto que, as cidades do interior apresentaram coeficientes de mortalidade com tendência ascendente, antes e após a correção. Natal foi a capital nordestina com tendência decrescente mais expressiva, avaliada pela variação percentual entre os dois quinquênios analisados. E a evolução mais ascendente das taxas foi verificada no interior do Piauí, com variações percentuais de -25,0% (antes da correção) a 170,0% (após a correção)²⁹.

Os autores desses estudos acreditam que os resultados apresentados, podem indicar problemas no registro da mortalidade por câncer do colo do útero. Pelo fato das regiões mais desenvolvidas apresentarem as maiores taxas de mortalidade não corrigidas quando comparadas às regiões menos desenvolvidas, por possuírem melhores registros de óbitos. E segundo esses pesquisadores, a má qualidade da informação também pode refletir a dificuldade de acesso aos serviços de diagnóstico, prevenção e tratamento, assim como a falta de assistência adequada ao momento do óbito. No entanto, ressaltam que a mortalidade corrigida apresentada deve ser vista apenas como uma aproximação, pela falta de dados para comparação e às limitações das técnicas utilizadas para corrigir o número dos óbitos^{23, 27, 29}.

A revisão de literatura realizada evidenciou que os estudos da tendência de mortalidade por esse tipo de câncer foram realizados por meio de taxas resumidas por idade e período do óbito, sem considerar o efeito da coorte de nascimento, um fator importante para o entendimento da evolução das doenças¹²⁻¹⁴.

Apenas um artigo descreveu em seus resultados o efeito da coorte de nascimento na mortalidade por câncer do colo do útero, no Estado de Minas Gerais³³. O mesmo utilizou em suas análises um método exploratório, proposto por Tarrone e Chu

(1992)⁴⁶. E sugerem a realização do ajuste de modelos *age-period-cohort* (APC) em novos estudos para confrontar os resultados encontrados em seu estudo.

Quadro 1. Características gerais dos estudos de tendência de mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil no período de 1980 a 2009.

Autor/Ano	Região/Período	Análise de tendência empregada	Correção dos óbitos classificados como SOE	Principais Resultados
Derossi et al.,2001 ⁴⁰	Salvador: 1980-1997	Médias móveis integradas auto-regressivas de ordem 5	S: soma dos óbitos por CCL e SOE (correção parcial).	<ul style="list-style-type: none"> •↓ 48,8%, (20,7 óbitos/100.000 em 1979 para 10,6 óbitos/100.000 mulheres em 1997)
Hallal et al., 2001 ³⁶ ,	Rio Grande do Sul: 1979-1995	Regressão linear simples	S: soma dos óbitos por CCL e SOE (correção parcial).	<ul style="list-style-type: none"> • Tendência estacionária (CCL+SOE) $\beta = -0,05$, $p > 0,05$ • CCL aumento nas taxas de mortalidade nos triênios analisados • SOE redução nas taxas de mortalidade nos triênios analisados
Latorre MRDO,2001 ³⁷	Goiânia: 1980-1997	Regressão polinomial	N: analisou a mortalidade apenas dos registros classificados como CCL	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 0,44% ao ano da mortalidade por CCL • TM variaram de 11,37 (1988) a 12,99 óbitos/100.000 mulheres (1997)
Carvalho JN, 2001 ³⁰	Belém: 1980-1997	Apenas calculou a variação anual das taxas	N: analisou a mortalidade apenas dos registros classificados como CCL.	<ul style="list-style-type: none"> • ↓2,6% para todo o período; ↓3,3% no período 1980-1989 e 2% no período 1990-1997.
Wünsch Filho e Moncau, 2002 ¹⁰	Brasil/Capitais 1980-1995	Apenas calculou a variação anual das taxas de mortalidade	N: analisou a mortalidade apenas dos registros classificados como CCL	<ul style="list-style-type: none"> • ↓9,8% no país como um todo. • ↓ nas regiões CO, NE e SE. • ↑ nas regiões S e N
Fonseca et al.,2004 ¹¹	São Paulo: 1980-1999	Regressão linear simples	N: analisou a tendência de mortalidade por CCL, CCU e SOE.	<ul style="list-style-type: none"> • CCL: tendência estacionária ($\beta = -0,001$, $p = 0,9$); • CCU: tendência ascendente ($\beta = 0,032$, $p = 0,001$); • SOE: tendência descendente ($\beta = -0,085$, $p < 0,001$).

Continua

Quadro 1. Características gerais dos estudos de tendência de mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil no período de 1980 a 2009.

Continuação

Autor/ Ano	Região/ Período	Análise de tendência empregada	Correção dos óbitos classificados como SOE	Principais resultados
Kalakun & Bozetti 2005 ³⁵	Rio Grande do Sul: 1979-1998	Regressão polinomial	N: analisou a mortalidade dos registros classificados como CCL e SOE separadamente.	<ul style="list-style-type: none"> • ↑19,6% (a taxa de mortalidade variou no período de 3,2 para 9,7 óbitos/100.000 mulheres) • CCL: tendência ascendente ($y = 6,22 + 0,17x$); • SOE: tendência descendente ($y = 8.10857 - 0.12675 x$).
Antunes et al., 2006 ³⁹	São Paulo: 1980-1999	Modelos autoregressivos para análise de séries temporais	S: soma dos óbitos por CCL e SOE (correção parcial) E redistribuição dos óbitos classificados como SOE nos registros classificados como CCL e CU (correção completa).	<p style="text-align: center;">Taxas após correção parcial</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCL: tendência estacionária • CCU: tendência ascendente • SOE: tendência descendente <p style="text-align: center;">Taxas após a correção completa</p> <ul style="list-style-type: none"> • CCL: tendência descendente • CCU: tendência estacionária
Mendonça et al., 2006 ³⁸	Recife: 1980-2004	Regressão polinomial	S**: Correção dos óbitos classificados como SOE Investigação em prontuários e registros de serviço de verificação de óbitos.	<ul style="list-style-type: none"> • ↓da mortalidade por CCL ($\beta = -0,22$; $p < 0,001$).
Alves et al., 2009 ³²	Minas Gerais 1980-2005	Modelo <i>log-linear</i>	S: soma dos óbitos por CCL e SOE (correção parcial).	<ul style="list-style-type: none"> • Redução de 1,93% das taxas de mortalidade para as duas neoplasias; • Taxas variaram de 9,2/100.000 mulheres para 5,7/100.000 mulheres
Alves et al., 2010 ³³	Minas Gerais 1980-2005	Avaliou o efeito do período e coorte (Tarrone e Chu)	S: soma dos óbitos por CCL e SOE (correção parcial).	<ul style="list-style-type: none"> • Redução maior que a esperada nos período de 2000-2001 em relação aos outros períodos; • E redução maior que a esperada nas coortes 1913-1920; 1927-1936; 1937-1946; 1949-1956; 1963-1970.

Quadro 1.Características gerais dos estudos de tendência de mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil no período de 1980 a 2009.

Continuação

Autor/ Ano	Região/ Período	Análise de tendência empregada	Correção dos óbitos classificados como SOE	Principais resultados
Silva et al.,2010 ⁸	Brasil:1981-2006	Regressão linear simples	Redistribuição dos óbitos classificados como SOE nos registros classificados como CCL e CU (correção completa).	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ da mortalidade por CCL no Brasil ($\beta = 0,012$; $p < 0,007$); • Capitais ↓ ($\beta = -0,080$; $p < 0,001$) e Interior estacionária ($\beta = -0,005$; $p < 0,479$); • S e SE ↓ nas taxas tanto nas capitais quanto n interior • N e NE ↓ nas taxas de mortalidade nas capitais e ↑ no interior • CO: padrão semelhante ao Brasil
Gamarra et al., 2010 ²⁷	Brasil: 1995 a 2006	Regressão Linear	Redistribuição proporcional de 50% dos registros de óbitos classificados como causa mal-definida , Redistribuição dos óbitos por neoplasia com diagnósticos incompletos e dos registros classificados como câncer do útero de porção não especificada .	<ul style="list-style-type: none"> • Após a correção: ↑ 103,4% no Brasil • As taxas variaram de 5,1 para 10,4 óbitos/100.000 mulheres-ano. • Maiores TM corrigidas nas regiões N, NE e CO.

Continua

Quadro 1.Características gerais dos estudos de tendência de mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil no período de 1980 a 2009.

Continuação

Autor/ Ano	Região/ Período	Análise de tendência empregada	Correção dos óbitos classificados como SOE	Principais resultados
Gamarra et al., 2010 ²⁹	Brasil/ Região Nordeste: 1995 a 2006.	Regressão Linear	Método semelhante ao descrito acima	<p>Tendência sem correção</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capital ($\beta = -0,298$; $p = 0,001$; $R2 = 0.742$) • Interior ($\beta = 0,546$; $p = 0,000$; $R2 = 0.955$) <p>Tendência após a mortalidade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capital ($\beta = 0,479$; $p = 0,001$; $R2 = 0.754$) • Interior ($\beta = 2,437$; $p < 0,001$; $R2 = 0.977$)
Silva et.al., 2011 ²³	Brasil/ Capitais e municípios do interior 1980-2006	Regressão Linear	Redistribuição proporcional de 50% dos registros de óbitos classificados como causa mal-definida; Redistribuição dos óbitos classificados como SOE nos registros classificados como CCL e CU (correção completa).	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ na mortalidade por câncer do colo do útero ($\beta = -0,07$; $p < 0,001$) no Brasil. • Nas capitais • Após a correção a magnitude da mortalidade por essa neoplasia aumentou expressivamente nos estados do Norte e Nordeste do país • O padrão de mortalidade por CCL foi diferente entre as capitais dos Estados e municípios do interior.
Nakashima et al., 2011 ⁴²	Acre: 1980-2006	Regressão polinomial e a técnica do <i>joinpoint</i> para calcular a variação anual	S: soma dos óbitos por CCL e SOE (correção parcial).	<ul style="list-style-type: none"> • Tendência descendente 1980 a 2006 ($Y = 17,35 - 0,30x - 0,043x^2$, $p=0,001$) • ↓ 10,7%.anualmente no período de 1994 a 2000.

Continua

Quadro 1.Características gerais dos estudos de tendência de mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil no período de 1980 a 2009.

Continuação

Autor/ Ano	Região/ Período	Análise de tendência empregada	Correção dos óbitos classificados como SOE	Principais resultados
Santos-Júnior, 2011 ³¹	Bahia: 1980- 2007	Regressão de Poisson	N: analisou a mortalidade apenas dos registros classificados como CCL.	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 2,14% ao ano (9,76/100.000, em 1980 para 6,44 óbitos/100.000 mulheres, em 2007).
Müller et al., 2011 ³⁴	Paraná: 1980- 2000	Não descreveu o método utilizado	N: analisou a mortalidade apenas dos registros classificados como CCL.	<ul style="list-style-type: none"> • ↑1,67% (IC 1,05-2,29) nas taxas de mortalidade por CCL ao ano
Rodriguez et al., 2011 ⁴¹	Juiz de Fora	Regressão polinomial	S: soma dos óbitos por CCL e SOE (correção parcial).	<ul style="list-style-type: none"> • Tendência descendente variou de 12,3/100.000 mulheres (1982) para 3,6 (2006); • ($Y = 5,98 - 0,13x + 0,01x^2$, $p=0,001$)
Guimarães et al., 2012 ²⁸	Brasil: 1980 a 2009.	Regressão polinomial Médias Móveis <i>joinpoint</i>	N: apresentou os dados da mortalidade por CCL.	<p>As taxas decresceram no período analisado, polinômio de terceiro grau (valor de $p = 0,012$);</p> <ul style="list-style-type: none"> • A análise da tendência pelo método da técnica do <i>joinpoint</i> redução estatisticamente significativa após 2005 ($p=0,008$) e 2006 na análise das médias móveis ($p=0,001$).

* Não, ** Sim. CCL= Câncer do colo do útero, SOE= Câncer do útero porção não especificada e CCU= Câncer do corpo do útero

2.2 Câncer do colo do útero

2.2.1 Carcinogênese e História Natural

O útero é um órgão do aparelho reprodutor feminino que se situa no abdômen inferior na frente do reto e atrás da bexiga. O mesmo é dividido em corpo e colo. O colo é a porção inferior que se localiza dentro da cavidade genital⁴⁷⁻⁴⁸.

O colo do útero apresenta uma parte interna denominada, canal cervical ou endocérvice e uma porção exterior que mantém contato com a vagina denominada ectocérvice. O endocérvice é revestido por um epitélio de células cilíndricas produtoras de muco. A ectocérvice é constituída por um epitélio pavimentoso estratificado com várias camadas. O encontro entre esses dois epitélios é denominado junção escamoso colunar (JEC). Nessa região são encontrados mais de 90% dos cânceres do colo do útero⁴⁷⁻⁴⁸.

O câncer é um termo genérico utilizado para descrever mais de duzentas doenças individuais. Estas progridem de forma diferente, mas tem em comum a proliferação descontrolada de células que sofreram mutação. As quais proliferam-se localmente, invadem e atravessam as barreiras tissulares normais, reproduzindo-se indefinidamente⁴⁹.

O processo de carcinogênese é constituído de três fases: iniciação, promoção e progressão.

A iniciação é o processo no qual as células sofrem a ação de fatores carcinogênicos que estimulam mutações genéticas. Essas células encontram-se geneticamente alteradas, porém ainda não manifestam as alterações sofridas. Estando preparadas para a ação de um segundo grupo de fatores que atuarão no estágio seguinte⁴⁹. Esse agente capaz de iniciar o processo de carcinogênese é chamado de agente iniciador e pode ser químico, físico ou biológico.

A promoção é o estágio no qual as células geneticamente alteradas, “iniciadas”, sofrem a ação de fatores que estimulam a sua proliferação. Esses fatores chamados de promotores estimulam a transformação de células “iniciadas” em malignas, de forma lenta e gradual⁴⁹.

O estágio de progressão caracteriza-se pela multiplicação irreversível das células alteradas, neste caso o câncer já está instalado. E evolui até o surgimento das primeiras manifestações clínicas⁴⁹.

O câncer do colo do útero tem como causa necessária para a sua ocorrência a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). A *International Biological Study on Cervical Cancer* (IBSCC) demonstrou que 92,9% dos cânceres do colo do útero em 22 países estavam relacionados à infecção por esse vírus⁵⁰. Vale salientar que a variação na prevalência da infecção pelo vírus HPV nos estudos está diretamente relacionada à técnica utilizada. Altas prevalências de infecção são encontradas quando empregada a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR)⁵¹.

O vírus HPV ao infectar as células do colo uterino promove desordens no epitélio, as quais avançam de forma gradual até atingir e romper a membrana basal e invadirem o tecido conjuntivo abaixo do epitélio; carcinoma invasor⁴⁷⁻⁴⁸.

Atualmente são conhecidos mais de 100 tipos de HPV sendo que 40 tipos podem infectar o trato genital. Os tipos de HPV são classificados de acordo com o seu potencial carcinogênico em: alto risco e baixo risco. Os de alto risco são os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58,59 e 69. Já os de baixo risco são os tipos 6,11,43 e 44⁵²⁻⁵³. O HPV 16 é responsável por 50,0 a 60,0% dos casos de carcinoma invasor no mundo, e o HPV 18 por 10,0 a 15,0%⁵⁴⁻⁵⁵.

É importante salientar que muitas infecções causadas por tipos carcinogênicos do HPV, são tipicamente transitórias e tornam-se indetectáveis dentro de 1 a 2 anos. Às vezes causam mudanças citológicas as quais são classificadas como: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e lesão escamosa de baixo grau (LSIL)⁵⁴⁻⁵⁵.

Estima-se que cerca de 60,0% das mulheres com lesão de baixo grau (NICI-LSIL) apresentaram regressão espontânea, 30,0% apresentam lesão persistente, e das demais apenas 10,0% evoluirão para displasia de alto grau (NICIII- HSIL), sendo a progressão para o câncer menor do que 1,0%⁵⁶.

O intervalo entre a aquisição da infecção pelo vírus HPV e a progressão maligna é em média maior que dez anos, portanto o câncer do colo uterino é incomum antes dos 25 anos de idade. A sua incidência começa a aumentar a partir dos 25 anos e atinge o seu pico em mulheres acima de 40 anos⁵⁶⁻⁵⁷.

A infecção por esse vírus é a doença sexualmente transmissível (DST) mais comum no mundo. A prevalência dessa infecção começou a aumentar a partir da década de 1960, coincidindo com o crescimento da utilização de contraceptivos orais, diminuição da utilização de métodos de barreira e o avanço tecnológico para a detecção do vírus⁵⁶⁻⁵⁷.

Semelhante ao que ocorre com outras DST o pico de incidência da infecção pelo vírus HPV ocorre logo após a iniciação sexual. Estima-se que mais de 50,0% das jovens norte-americanas estarão infectadas por esse vírus após o quarto ano da iniciação sexual. Com o avançar da idade, verifica-se declínio da prevalência da infecção, sugerindo menor detecção do vírus devido ao desenvolvimento de imunidade tipo-específica⁵⁸.

Nos EUA, estima-se que a cada ano mais de 6 milhões de pessoas são infectadas pelo HPV genital. E a prevalência pontual da infecção em estudos variou de 27,0% a 46,0%⁵⁹⁻⁶¹.

Estudos evidenciam que o tipo de HPV mais prevalente no mundo é o 16, com exceção da Indonésia, aonde o HPV 18 é o mais frequente. Houve significativa variação na prevalência dos tipos desse vírus nas diferentes regiões do mundo. O HPV 45 apresentou um *cluster* no oeste da África, enquanto que o 39 e o 59 foram encontrados somente na América Central e do Sul. Os tipos de HPV mais prevalentes no mundo são 16, 18, 45, 31 e 33⁵⁰.

Um estudo de revisão com metanálise⁶² realizado com setenta e oito estudos estimou no mundo uma prevalência de infecção pelo vírus HPV em mulheres com citologia normal de 10,4% (IC_{95%} 10,2-10,7). Analisando os continentes, observaram-se as maiores prevalências de infecção na África (22,1%; IC_{95%} 20,9-23,4) e América Central e México (20,4% IC_{95%} 19,3-21,4) e, as menores na América do Norte (11,3% IC_{95%} 10,6-12,1), Europa (8,1% ;IC_{95%} 7,8-8,4) e Ásia (8,0%; IC_{95%} 7,5-8,4). Em todas as regiões a prevalência foi maior em mulheres com idade menor a 35 anos, diminuindo nas mulheres mais velhas. No entanto, na África, nas Américas e Europa, verificou-se um segundo pico de prevalência de infecção pelo vírus HPV em mulheres acima de 45 anos de idade.

No Brasil, um estudo de revisão sistemática identificou 14 artigos que avaliaram a prevalência de infecção pelo HPV, no período de 1989 a 2009, estes encontraram uma prevalência geral da infecção que variou de 13,7% a 54,3%. E para as mulheres com citologia normal, variou entre 10,4% a 24,5%. Destaca-se que os mesmos utilizaram técnicas diferentes para identificar a infecção, impossibilitando a comparação direta entre os resultados⁶³.

Os tipos de HPV mais frequentes nas mulheres com alteração celular e câncer invasivo nas cidades brasileiras são:

- HPV 16, sendo sua prevalência de 52,2% em Porto Alegre⁵⁰; 53,8% em São Paulo⁶⁴; 59,3% em Recife variou de 59,3%⁶⁵ e 66,4%⁶⁶; 43,5% em Belém⁶⁷ e 57,1% em Goiânia⁶⁸;
- HPV 18 foi o segundo mais frequente em São Paulo (8,6%)⁶⁴; Porto Alegre (8,7%)⁶⁰. E o terceiro mais prevalente em Goiânia (5,4%)⁶⁸ e em Recife (5,1%)⁶⁵ e 1,7%⁶⁶;
- O segundo tipo mais prevalente em Recife foi o HPV 31 (11,9%)⁶⁵ e 13,8%⁶⁶ e em Goiânia o tipo 33 (8,9%)⁶⁸.

Como dito anteriormente, o vírus HPV é causa necessária para a ocorrência do câncer do colo do útero, contudo apenas pequena parcela das mulheres infectadas por este vírus desenvolverá essa neoplasia. Pelo fato do risco do câncer cervical estar relacionado à presença de co-fatores⁵⁶.

A introdução da avaliação do vírus HPV nos protocolos de pesquisa promoveu a revisão de alguns fatores de risco associados ao câncer do colo do útero no passado. Alguns fatores de risco continuam mostrando associação com o desenvolvimento dessa neoplasia mesmo quando ajustados pela infecção pelo vírus HPV tais como: tabagismo⁶⁹⁻⁷¹; uso de anticoncepcional oral⁷² e paridade⁷. E outros relacionados às condutas sexuais como a idade de início da atividade sexual, número de parceiros sexuais tanto da mulher quanto do parceiro, refletem a maior exposição ao vírus HPV.

Kjellberg et al (2000)⁶⁹ realizaram um estudo caso-controle de base populacional que demonstrou uma forte associação do tabagismo com o desenvolvimento de NIC II e NIC III (OR =2,6; IC_{95%} de 1,7-4,0). Outro estudo⁷⁰ de coorte evidenciou que as fumantes tiveram um risco aumentado para desenvolver o câncer do colo do útero quando comparadas as não fumantes RR = 1,60 (IC_{95%} 1,48-1,73). O número de cigarros fumados por dia (p<0,001) e a idade do início do tabagismo (p<0,001) aumentou o risco, enquanto que a duração do tabagismo (p = 0,3) não o aumentou.

A associação do tabagismo com o câncer do colo do útero também foi comprovada em um estudo de revisão com metanálise⁷¹ que agrupou oito estudos caso-controle desenvolvidos nos quatro continentes que utilizaram protocolo e questionário similares, e incluíram a avaliação baseada no PCR (reação em cadeia da polimerase) do

DNA do HPV em esfregaços citológicos ou material de biópsia. As fumantes apresentaram maior chance de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas (OR 2,30; IC_{95%} 1,31-4,04) quando comparadas as não fumantes. O mesmo ocorreu com as ex-fumantes (OR 1,80; IC_{95%} 0,95-3,44).

Os mecanismos pelos quais o tabagismo desencadeia o câncer do colo do útero ainda não estão muito claros, mas existem estudos que relacionam o tabagismo a diminuição da resposta imunológica⁷⁴⁻⁷⁶ e alterações estruturais ou epigenéticas no gene supressor de tumor⁷⁷. Além disso, essas pesquisas afirmam que o hábito de fumar contribui no processo de carcinogênese devido à exposição das células cervicais a nicotina e a cotidina, e a produtos produzidos a partir da metabolização da fumaça do cigarro⁷⁴⁻⁷⁷.

O uso de anticoncepcional oral e a multiparidade têm sido associados ao desenvolvimento do câncer cervico-uterino. Em um estudo de revisão com metanálise⁷² que comparou sete estudos caso-controle, verificou-se maior chance de desenvolver câncer do colo do útero em mulheres que usaram anticoncepcional quando comparadas as não usuárias. Observaram maior chance de desenvolvimento da doença em mulheres que utilizaram o anticoncepcional por mais de 5 anos quando comparadas as não usuárias (OR= 2,82; IC_{95%} 1,46-5,42), sendo que a OR aumenta para 4,03 (IC_{95%} 2,09- 8,02) para o uso em 10 ou mais anos⁷².

Em relação à multiparidade, Muñoz et al (2002)⁷³ realizaram uma revisão com metanálise com oitos estudos de caso-controle para avaliar associação entre o número de partos e essa neoplasia. E verificaram uma chance (OR 3,8; IC_{95%} 2,7-5,5) aumentada de desenvolver a doença em mulheres com sete ou mais gravidezes completas comparadas com nulíparas, e uma OR de 2,3 (IC_{95%} 1,6-3,2) com mulheres com duas ou mais gravidezes completas. Destaca-se que todas as mulheres incluídas nos estudos citados anteriormente apresentavam infecção pelo vírus HPV.

O câncer do colo do útero não é um tumor hormônio dependente, entretanto acredita-se que a ação dos hormônios sexuais femininos estimulem a incorporação do DNA do HPV ao hospedeiro devido à ativação dos genes E6 e E7⁷⁸. As hipóteses para explicar a associação entre paridade e lesão de baixo grau e alto grau/carcinoma invasor estão relacionadas à: nutrição, ação hormonal, trauma e mecanismos imunológicos. Grande número de partos pode aumentar o risco de câncer porque mantém a zona de

transformação da exocérvice por muitos anos, facilitando a exposição direta ao HPV e a ação de outros co-fatores. Além disso, as mudanças hormonais promovidas pelo estrogênio e progesterona induzidas pela gravidez podem modular a resposta imune e contribuir para a persistência da infecção por esse vírus.

2.2.2 Prevenção primária para o câncer do colo do útero

O desenvolvimento de vacinas para a prevenção do câncer de colo do útero foi impulsionado por estudos que descreveram de forma clara a morfologia, virulência, biologia molecular e história natural do vírus HPV. Conceitualmente podem ser desenvolvidas vacinas profiláticas, para prevenir a infecção pelo HPV e curativas para induzir a regressão da infecção estabelecida e de sequelas⁷⁹.

Atualmente estão disponíveis no mercado dois tipos de vacinas profiláticas a bivalente (HPV 16/18) e a tetravalente (HPV 6/11/16/18), ambas produzidas através da recombinação da proteína do capsídeo viral L1, dentro de partículas, que se assemelham ao capsídeo viral. A injeção dessas partículas estimulam uma resposta imunológica tipo-específica sustentada^{5,79}.

Espera-se que a prevenção primária da infecção pelo vírus HPV reduza a incidência das doenças genitais HPV-relacionadas, incluindo cânceres do colo do útero, de vulva e de pênis. Acredita-se que haverá redução da incidência de lesões papilomatosas na laringe de crianças e verrugas vaginais^{5,79}.

A Cervarix® (GlaxoSmithKline) protege contra o HPV tipo 16 e 18. A tetravalente Gardasil® (Merck & Co., Inc.) também protege contra o vírus 16 e 18, responsáveis por mais de 70,0% dos casos de câncer do colo do útero, e HPV 6 e 11 envolvidos em mais de 90,0% dos casos de verrugas genitais^{5,52-79}. Estudos demonstraram a eficácia, segurança e imugenidade da vacina bivalente e tetravalente⁸⁰⁻⁸².

Foram incluídas em um estudo randomizado duplo-cego, 1113 mulheres brasileiras e norte-americanas na faixa etária de 15-25 anos, O intervalo de aplicação das doses da vacina bivalente foi de 1 a 6 meses após a primeira dose. A análise de acordo com o protocolo evidenciou uma eficácia de 91,6% (IC_{95%} 64,5-98,0) em prevenir infecção pelos vírus HPV 16 e 18 e 100% em prevenir infecção persistente por esses vírus (IC_{95%} 47,0 -100,0), resultado que deve ser analisado com cautela, tendo em

vista o intervalo de confiança ser muito amplo. Enquanto que, na análise por intenção do tratamento a eficácia da vacina em prevenir a infecção foi de 95,1% (IC_{95%} 63,5-99,3) e de 92,9% (IC_{95%} 70,0-98,3) na prevenção de infecção persistentes por esses vírus. A vacina também se mostrou segura, tolerável e com alta imunogenicidade⁸⁰.

A vacina tetravalente apresentou eficácia de 100,0% na prevenção da infecção persistente por HPV 16 e 18, e uma imunidade tipo-específica por um período superior a 5 anos, com eficácia de mais de 70% na prevenção da neoplasia intraepitelial vulvar desencadeada pelo vírus HPV 16 e 18. Os estudos realizaram a análise dos dados por intenção de tratamento o que diminui a possibilidade de viés de seleção e confundimento⁸¹.

Kjaer et al (2009)⁸² analisaram a eficácia da vacina tetravalente para o vírus HPV em prevenir lesão cervical de alto grau e lesões genitais externas. Participaram do estudo 18174 mulheres, na faixa etária de 16 a 26 anos e foram randomizadas dentro de três ensaios clínicos. O intervalo de aplicação das doses da vacina bivalente foi de 1 a 6 meses após a primeira dose. Durante a pesquisa foi realizado o exame de Papanicolaou regularmente. Além disso, as mulheres foram submetidas à coleta de *swab* cervical e anal para a realização do teste do DNA do HPV e à inspeção da vulva e vagina. Após o seguimento de 42 meses, observou-se uma eficácia da vacina (HPV 6/11/16/18) em prevenir a ocorrência de lesão cervical de alto grau (NIC II / NIC III).

A análise de acordo com o protocolo e intenção de tratamento foi respectivamente, 98,3% (IC_{95%} 93,3-99,8) e 51,5% (IC_{95%} 40,6-60,6). E a eficácia dessa vacina na prevenção de lesão vaginal e vulvar por análise do protocolo e por intenção do tratamento foi respectivamente, 100,0% (IC_{95%} 82,6-100,0) e 79,0% (IC_{95%} 56,4-91,0). Os autores salientam que a eficácia da vacina tende a ser menor na análise por intenção de tratamento, sobretudo em mulheres mais velhas, com grande número de parceiros sexuais e, em mulheres com alterações no exame de Papanicolaou⁸².

Tanto a vacina bivalente quanto a tetravalente apresentaram-se seguras para a sua utilização em grande número de indivíduos. Os efeitos adversos mais apresentados pelos pacientes foram: dor, edema e eritema no local da aplicação; além de febre, dor de cabeça e náusea. Foram identificados apenas dois casos de evento adverso grave como broncoespasmo e gastroenterite⁵.

A *American Cancer Society* (ACS) recomenda que as vacinas contra o HPV sejam direcionadas para mulheres na idade de 11 a 12 anos; porém mulheres com 13 a 18 anos que ainda não completaram o esquema vacinal podem ser vacinadas. Não há evidências que justifiquem a vacinação em mulheres na faixa etária de 19-26 anos ou a população geral, pois a vacina deve ser aplicada antes da exposição ao vírus HPV, tendo em vista que o seu benefício diminui à medida que aumenta o número de parceiros sexuais. Além disso, determina que o rastreamento deve continuar tanto em mulheres vacinadas quanto nas não vacinadas⁵.

E o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomenda a vacinação (vacina HPV 6/11/16/18) de meninos a partir dos nove anos de idade até os 21 anos e daqueles que não tiverem completado o esquema vacinal. Estudos em homens têm mostrado eficácia dessa vacina em prevenir o surgimento de verrugas na região genital e anal, contudo não há estudos que avaliem a eficácia da mesma em prevenir a papilomatose respiratória recorrente e o câncer de orofaringe⁸³.

A OMS aconselha que a vacinação contra o HPV como medida de saúde pública seja incluída nos programas nacionais de imunização, desde que a prevenção do câncer do colo do útero e das outras doenças relacionadas ao HPV represente uma prioridade em saúde pública e seja executável dentro dos programas de imunizações nacionais. Também é importante assegurar a sustentabilidade do financiamento e considerar a custo-efetividade das estratégias de vacinação no país⁸⁴.

No Brasil a discussão sobre a incorporação dessa vacina ao Programa Nacional de Imunização (PNI) passou por três etapas pelos grupos de trabalhos constituídos pelo Ministério da Saúde (MS). Os três pareceres contraindicam até o momento, a utilização da vacina do HPV como política de saúde. E consideram prudente basear uma decisão futura, avaliando o impacto na sustentabilidade do PNI e as negociações para transferir tecnologia de produção de vacina⁸⁵.

O desenvolvimento de vacinas contra a infecção pelo vírus HPV foi um grande avanço para a saúde pública. No entanto, suas limitações devem ser consideradas: a vacina não protege contra todos os tipos carcinogênicos do HPV; não trata as lesões prevalentes; o custo da vacina é elevado e a necessidade de três aplicações pode ser um empecilho às populações que apresentam dificuldade de acesso aos serviços de saúde, bem como, as populações migrantes^{5,52}.

2.2.3 Prevenção Secundária

A prevenção secundária consiste em técnicas de rastreamento que permitem a detecção da doença precocemente. Práticas de rastreamento devem ser aplicadas em doenças que são problemas de saúde pública, com história natural bem conhecida e cuja fase pré-sintomática seja relativamente prolongada. Além disso, é necessário ter infraestrutura para diagnóstico, tratamento e o exame de rastreamento deve ser aplicado de forma aceitável para a população⁸⁶⁻⁸⁷. O câncer do colo do útero apresenta todas as características descritas acima, o que permitiu a implementação de programas de rastreamento, os quais promoveram quedas expressivas nas taxas de incidência e mortalidade, sobretudo nos países desenvolvidos³.

Os métodos utilizados para a detecção precoce do câncer do colo uterino são: a citologia (Papanicolaou), citologia em meio líquido, visualização do colo uterino após a aplicação de ácido acético, visualização após a aplicação de lugol, e mais recentemente, testes para a detecção do DNA do HPV em células epiteliais uterinas⁵³.

A estratégia de rastreamento com maior sucesso na prevenção da morbimortalidade desta neoplasia é o exame de Papanicolaou. No entanto, o mesmo apresenta limitações por coletar apenas células superficiais e descamadas, ser influenciado por erros de coleta do material, preparação da lâmina e interpretação dos resultados⁵³.

Estudos têm apresentado estimativas variáveis de sensibilidade e especificidade desse exame. Uma revisão com metanálise que analisou 59 estudos evidenciou uma especificidade 90,0-95,0% e uma sensibilidade de 20,0-25,0%.⁸⁸. Um estudo brasileiro⁸⁹ evidenciou uma especificidade da citologia de 77,0%, e sensibilidade de 41,0%, o valor preditivo positivo (VPP) de 74,0% e o valor preditivo negativo (VPN) de 45,0%. Nessas duas pesquisas observa-se que esse exame apresenta alta especificidade e baixa sensibilidade.

A implementação de medidas de rastreamento promoveu expressiva redução na morbimortalidade por câncer do colo do útero nos países desenvolvidos. Contudo, não ocorreu o mesmo em países em desenvolvimento. Tal realidade pode, em parte, ser explicada pela presença, naqueles países, de programas de rastreamento organizados priorizando a identificação e mobilização das mulheres de maior risco para o desenvolvimento dessa doença. Ao passo que, nos países em desenvolvimento, o mesmo é realizado de maneira oportunística com baixa cobertura, pobre qualidade e financiamento inadequado^{3,90}. Palência et al (2010)¹⁷, mostraram que o nível

socioeconômico da mulher não interferiu na realização do exame preventivo ginecológico e da mamografia nos países da Europa que possuíam programas de rastreamento organizado. Enquanto que nos países de programa oportunístico as mulheres com maior nível educacional apresentaram maiores coberturas para o rastreamento do câncer do colo do útero e de mama quando comparadas às mulheres de baixo nível educacional.

No Brasil, o PNCCC estabeleceu uma política de prevenção e controle dessa patologia em nível nacional. Tendo como objetivo a garantia do acesso ao exame preventivo às mulheres da faixa etária prioritária, qualificação do diagnóstico e o tratamento das lesões precursoras⁷.

O PNCCC aumentou a cobertura dos exames de rastreamento realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), redução das taxas de mortalidade por essa neoplasia na última década. Entretanto esses coeficientes de mortalidade continuam altos quando comparados aos de países desenvolvidos. O que pode ser explicado pela característica do nosso programa de controle que permitiu que algumas mulheres realizem mais exames do que o preconizado, enquanto que, outras nunca o realizem^{7,18}.

Segundo Pinho & França-Junior (2003)⁹¹, a falha na realização de práticas preventivas não é responsabilidade exclusivamente individual, mas de uma complexa rede de relações interpessoais, organizacionais e programáticas. Essa rede tem ligação com estratégias e técnicas utilizadas pelos programas de prevenção de câncer e com aspectos relacionados aos facilitadores e barreiras sociais, culturais, econômicas e políticas relacionadas ao comportamento preventivo.

2.2.4 Prevenção do câncer do colo do útero no Brasil

As políticas de saúde para as mulheres até a década de 1950 valorizavam apenas o papel das mulheres como reprodutoras. Nesse momento, as ações para a prevenção do câncer do colo do útero tem seu ponto de partida por atividades pioneiras de profissionais que trouxeram a prática da citologia e da colposcopia, a partir de 1940^{7,92}. Essas ações não eram realizadas como prática de saúde coletiva, mas apenas em alguns consultórios médicos, ambulatórios de hospitais universitário e patrocinados pela filantropia como as Pioneiras Sociais (1956)⁷.

Nesse período as ações de prevenção e controle do câncer do colo do útero eram iniciativas isoladas em alguns estados e municípios. Em alguns locais do país, como Rio de Janeiro, as ações de rastreamento do câncer do colo do útero priorizavam a

colposcopia à citologia (Papanicolaou) e utilizavam o chamado “triplo modelo” (colposcopia, Papanicolaou e, se necessário, biópsia da lesão encontrada). E em outros locais, como Campinas e São Paulo, as ações de rastreamento seguiram as recomendações da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), que indicavam o uso da citologia esfoliativa (Papanicolaou)^{7,92}.

O programa de prevenção do câncer do colo do útero que obteve melhores resultados foi desenvolvido na cidade de Campinas, em 1968 por José Aristodemo Pinotti. Esse programa tinha como base a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). No início dos anos 1970, João Sampaio Goes iniciou programa semelhante atingindo vários municípios do Estado de São Paulo com base na Fundação Centro de Pesquisa em Oncologia – hoje designada Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) – e no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC)⁹².

A expansão da utilização do exame de Papanicolaou como método de rastreamento para essa neoplasia no país deve-se a nomeação de João Sampaio Goes como Diretor da Divisão Nacional de Câncer do Ministério da Saúde. Uma das suas primeiras intervenções foi criar o Programa Nacional de Controle do Câncer (PNCC) patrocinado pela OPAS, cujo objetivo era o diagnóstico precoce do câncer do colo do útero. Esse programa exportou o modelo preventivo praticado pelo IBCC no Estado de São Paulo^{7,93}.

Em 1984, foi implantado o Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM), que previa que os serviços básicos de saúde oferecessem às mulheres atividades de prevenção do câncer do colo do útero. A principal contribuição desse Programa ao controle do câncer do colo do útero foi introduzir e estimular a coleta de material para o exame citopatológico como procedimento de rotina da consulta ginecológica^{7,92-94}.

Em 1986, foi constituído o Programa de Oncologia (PRO-ONCO), que elaborou o projeto “Expansão da Prevenção e Controle do Câncer Cervicouterino”, identificando as ações necessárias para a expansão do controle dessa neoplasia: integração entre os programas existentes e entre eles e a comunidade para efetivar o atendimento às mulheres; ampliação da rede de coleta de material e da capacidade instalada de laboratórios de citopatologia; articulação da rede primária com os serviços de níveis secundário e terciário para o tratamento^{7,92-94}.

Uma grande contribuição do PRO-ONCO foi a realização da reunião nacional, em 1988, conhecida por “Consenso sobre a Periodicidade e Faixa Etária no Exame de Prevenção do Câncer Cervicouterino”^{7,92-94}.

O início da década de 1990 foi marcado pelos esforços para reestruturar o Sistema Único de Saúde (SUS). A proposta de acesso universal à saúde contida no SUS enfrenta logo no início de sua implementação o desafio do aumento quantitativo e qualitativo de sua demanda, sem infra-estrutura adequada. Além disso, a descentralização, que implica repasse de verbas e responsabilidade para os municípios, não encontrou de imediato, gerentes e gestores, capacitados, ou ao menos sensibilizados com a questão da saúde sexual e reprodutiva das mulheres. Como consequência, vê-se a desarticulação do pouco do PAISM que já havia sido implementado em nível local^{7, 92-94}.

As ações de saúde para as mulheres voltam a ser rearticuladas no âmbito do governo federal, como reflexo das recomendações da Conferência Internacional sobre População e Desenvolvimento (Cairo, 1994). Neste cenário, a prevenção e o controle do câncer do colo do útero ganha importância, pois o país apresentava altas taxas de mortalidade por essa neoplasia (6,8/100.000 mulheres em 1994) e baixa cobertura do exame preventivo (37,0% das mulheres brasileiras na faixa etária de 35 a 49 anos nunca haviam realizado o exame Papanicolaou)^{7,95}.

Tal realidade apontava para a necessidade de um programa estruturado com métodos e medidas contínuas, capazes de controlar a doença. Frente a essa situação, o Ministério da Saúde (MS) por meio do Instituto Nacional do Câncer (INCA) assina o protocolo de intenção para a implementação de uma ação nacional objetivando a detecção precoce e o controle da doença⁹⁶.

Assim, ao longo de 1996, foi instituído o projeto-piloto chamado “Viva Mulher”, dirigido a mulheres com idade entre 35 e 49 anos. Neste projeto foram desenvolvidos protocolos para a padronização da coleta de material, para o seguimento e conduta frente a cada tipo de alteração citológica. Introduziu-se também a cirurgia de alta frequência (CAF) para tratamento das lesões pré-invasoras do câncer. Por ser um projeto-piloto, sua ação ficou restrita a Curitiba, Recife, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Belém e o estado de Sergipe⁹⁶.

Com base nessa experiência, as ações foram expandidas para todo o país já como Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero (PNCCC) – Viva

Mulher. Foi desenvolvida a primeira fase de intensificação, no período de agosto a setembro de 1998, com a adoção de estratégias para estruturação da rede assistencial, estabelecimento de um sistema de informações para o monitoramento das ações e dos mecanismos para mobilização e captação de mulheres, assim como definição das competências nos três níveis de governo⁹⁶.

Em 1998, foi instituído pelo MS, o Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do Útero, com a publicação da Portaria GM/MS nº 3.040/98, de 21 de junho de 1998. A coordenação do Programa foi transferida para o INCA por meio da Portaria GM/MS nº 788/99, de 23 de junho de 1999. Foi também nesse ano que se instituiu o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) como componente estratégico no monitoramento e gerenciamento das ações (Portaria nº 408, de 30 de agosto de 1999)⁹⁶.

Em 2002, o fortalecimento e a qualificação da rede de atenção primária, bem como a ampliação de centros de referência possibilitaram a realização de uma segunda fase de intensificação, priorizando mulheres que jamais haviam se submetido ao exame preventivo ou que estavam sem fazê-lo há mais de três anos⁹⁷.

A instalação do PNCCC promoveu o aumento da cobertura do exame preventivo ginecológico. Constituindo-se um avanço, tendo em vista que foi o primeiro programa que empregou em âmbito nacional estratégias para reduzir a incidência e a mortalidade por essa neoplasia⁷. No entanto, o mesmo apresenta limitações, a oferta dos exames ainda se coloca menor do que as necessidades e a periodicidade é inferior à preconizada. Estas limitações potencialmente poderiam ser superadas com a perspectiva de maior atuação dos serviços de atenção básica e com o monitoramento da qualidade dos laboratórios⁹⁸.

2.2.5 Qualidade das informações de óbitos no Brasil

Os dados da declaração de óbito (DO) são importantes fontes de informação que permitem avaliar as condições de saúde de uma população, bem como, auxiliam no planejamento de ações de saúde. O preenchimento da DO, segundo a legislação é responsabilidade do médico, e em caso de morte de causa não natural deve ser preenchido por médico legista após necropsia⁹⁹. Vários fatores têm sido relacionados à falta de confiabilidade na classificação da causa de morte: falta de informação disponível (nos casos de óbitos classificados como sem assistência médica), qualidade

do atendimento médico, tempo que o médico classificado conhece o paciente e acesso aos serviços de saúde¹⁰⁰.

O Sistema de Informações Sobre mortalidade (SIM) foi implementado no Brasil entre 1975/76 e adotou o modelo único padronizado da DO, para óbitos e óbitos fetais, permitindo a uniformização dos dados. Esse sistema foi concebido para suprir as falhas do Sistema de Registro Civil e possibilitar conhecer o perfil epidemiológico da mortalidade em todo território nacional^{99, 101}. Desde a sua implantação este sistema de informação vem aumentando gradativamente sua abrangência, entendida como a cobertura dos eventos ocorridos no país, e sua qualidade (preenchimento das variáveis)⁹⁹. Apesar dos avanços apresentados nos últimos anos, ainda existem estados aonde a cobertura e a qualidade da informação são ruins, levando a necessidade da adoção de medidas indiretas para o cálculo das taxas de mortalidade⁴⁴.

Avaliações sobre a abrangência e qualidade do SIM têm sido feitas por diversos órgãos: Ministério da Saúde, Secretarias Estaduais de Saúde e o meio acadêmico, buscando avaliar o grau de fidedignidade e limitações das informações⁹⁹. Nesse sentido, têm sido utilizado como padrão de referência as estimativas de mortalidade elaboradas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), mesmo considerando os problemas existentes nessas estimativas: pressupostos que as metodologias empregadas exigem; impossibilidade de mensurar mudanças em curto espaço de tempo entre outros⁴⁴. As estimativas fornecidas pelo IBGE tem a finalidade de suprir as possíveis falhas tanto do Registro Civil quanto do SIM^{99,101}.

Observou-se nos últimos anos melhora da cobertura do SIM em relação ao número de óbitos estimados pelo IBGE, o que pode ser visualizado na Tabela 1. No Brasil a cobertura passou de 71,4% (1991) para 83,9% (2003). Contudo a abrangência do SIM não homogênea nas regiões do país. Em 2003, a cobertura na região Sudeste foi de 90,9%, enquanto que, nas regiões Nordeste e Norte foram respectivamente, 69,9% e 74,6% (Brasil, 2005. Situação de saúde no Brasil). O Rio Grande do Sul teve nesse período uma cobertura de óbitos de 96,2%, ao passo que a do Maranhão foi inferior a 60,0%⁴⁴.

Nesses últimos anos, verificou-se menor proporção de variáveis com informações ignoradas ou não preenchidas. O preenchimento das variáveis sexo e idade encontra-se acima de 90,0%, permitindo que essas sejam bem analisadas do ponto de

vista epidemiológico⁹⁹. No entanto, as variáveis raça/cor, estado civil e escolaridade ainda apresentam importantes proporções de registros não preenchidos ou ignorados, tanto no país como um todo quanto na região Nordeste (Tabela 2). Esse problema é ainda maior quando analisamos os registros de óbito relativos à morte fetal ou menor de 1 ano. Verificando-se, em 2003, no Brasil proporções de registros não preenchidos ou ignorados maiores que 20,0% para as variáveis: idade da mãe (34,1%), escolaridade (56,4%), duração da gestação (30,8%), tipo de gravidez (28,6%), tipo de parto (29,3%), morte em relação ao parto (33,6%) e peso ao nascer (33,0%)⁴⁴. As regiões Nordeste e Norte apresentam as maiores proporções de registros não preenchidos (Tabela 2). Os Estados da região Nordeste com pior preenchimento são Alagoas e Sergipe, e na região Norte são Rondônia e Acre. Ao passo que, as regiões Sul e Sudeste apresentam as maiores proporções de preenchimento das variáveis (Tabela 2). O Estado do Espírito Santo é o estado da região Sudeste com pior preenchimento das variáveis e na região Sul o Estado de Santa Catarina⁴⁴.

Tabela 1. Razão entre óbitos informados no SIM e estimados pelo IBGE segundo regiões. Brasil, 1991-2003.

Ano/Região	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Brasil			
1991	55,4	48,2	89,2	85,6	72,3	71,4			
1992	54,4	50,1	90,9	89,0	76,3	73,6			
1993	58,3	54,0	95,8	94,0	79,0	78,2			
1994	59,9	54,2	96,7	94,0	83,2	79,1			
1995	60,3	54,6	96,7	94,5	85,7	79,6			
1996	58,8	55,1	98,2	98,2	82,6	80,9			
1997	61,0	56,2	95,5	94,2	85,4	80,0			
1998	65,5	60,0	94,7	98,5	86,2	81,9			
1999	67,7	60,9	94,3	95,3	86,7	81,9			
2000	70,1	63,0	92,3	95,7	84,9	81,9			
2001	73,8	65,9	91,2	94,0	85,4	82,4			
2002	72,2	68,8	90,6	94,6	87,9	83,3			
2003	74,6	69,9	90,9	94,6	87,3	83,9			
Fonte:	Saúde	Brasil	2005	uma	análise	da	situação	de	saúde.

Tabela 2. Proporção de variáveis com preenchimento ignorado/branco na declaração de óbito, por Região de ocorrência do óbito, Brasil, 2003.

Quesitos do Bloco V - Fetal ou menor de 1 ano										
Brasil, Regiões,	Raça/cor	Estado civil	Escolaridade	Idade da mãe	Escolaridade	Duração da Gestação	Tipo de gravidez	Tipo de parto	Morte em relação parto	peso ao nascer
Brasil	10,3	10,4	39,6	34,1	56,4	30,8	28,6	29,3	33,6	33,0
Centro-Oeste	6,8	10,3	34,5	19,8	51,0	17,6	14,9	15,9	18,9	18,6
Nordeste	21,3	18,5	47,6	40,4	73,1	38,4	35,7	36,0	40,6	41,1
Norte	5,4	16,7	28,8	18,1	71,1	16,8	15,3	15,5	19,6	21,4
Sudeste	7,4	7,3	39,8	39,6	40,0	33,3	31,4	32,4	37,5	35,0
Sul	4,6	4,6	31,6	21,0	36,2	19,5	18,1	19,1	20,8	19,7

Fonte: Saúde Brasil 2005 uma análise da situação de saúde (Ministério da Saúde, 2005b)

Em relação aos óbitos classificados no capítulo das causas mal definidas, verifica-se uma redução importante nos últimos 25 anos. Em meados dos anos 1980 representava mais de 20,0% dos registros de óbitos do SIM; em 1990 houve um declínio para 16,0% e em 2003 representou 13,3% dos óbitos registrados¹⁰².

Salienta-se que não há homogeneidade na distribuição da proporção de causas mal definidas no território nacional. Em 2003, 25,9% dos registros de óbitos na região Nordeste foram classificados como causa mal definidas, na região Norte 21,2% e na região Centro-Oeste 21,1%. Enquanto que na região Sul (6,7%) e Sudeste (8,9%) essa proporção foi menor que 10,0%. Observa-se ainda, grande variação entre as unidades da Federação. O Estado do Maranhão apresentou a maior proporção de registros de óbitos (37,4%) classificados como causa mal definida, já o Estado do Mato Grosso do Sul, apresentou o menor valor, 2,4%¹⁰².

Os óbitos sem assistência médica também apresentaram declínio nas últimas décadas, no final da década de 1980 correspondiam a 83,0% das causas mal definidas, reduzindo para 65,9% e 53,3% em 1996 e 2003. Estes óbitos são registrados em cartórios de registro civil, por testemunhas, geralmente familiares do falecido, ou após o fornecimento da declaração de óbito por Serviços de Verificação de Óbitos (SVO) ou por médico que tenha constatado a morte^{99,102}.

Segundo Mello-Jorge et.al (2007)⁹⁹, esses avanços na qualidade da informação estão longe de corresponder a uma situação resolvida, pois 13,3% dos registros representam em números absolutos 130.000 mortes. Constituindo-se um obstáculo para o conhecimento da distribuição das doenças segundo causas. Ainda nesse contexto, em 2003, cerca de 7,0% dos óbitos em todo o país tiveram a causa básica atribuídas à morte sem assistência. Esta percentagem observada para o país reflete a importância destes óbitos em praticamente todos os Estados, especialmente nos da Região Nordeste. Para Faundes et. al (2000)¹⁰³, a alta proporção de óbitos sem assistência pode ser considerada como um indicador de acesso e qualidade da assistência médica recebida pela população.

A melhoria na cobertura e na qualidade do SIM vem ocorrendo lentamente no Brasil, contudo essa realidade não é a mesma em todas as regiões do país, conforme pode ser visualizado nas informações acima. Sendo assim, é necessário motivar os gestores municipais nessa questão, sensibilizando-os e orientando-os quanto ao uso dos

dados de mortalidade na construção de indicadores adequados, os quais serão capazes de fornecer subsídios para análise adequada da situação de saúde local⁹⁹.

3. Bases teóricas

3.1 Análises de séries temporais

Uma série temporal, também denominada série histórica, é uma sequência de dados obtidos em intervalos regulares de tempo durante um período específico. Na análise de uma série temporal, primeiramente deseja-se modelar o fenômeno estudado para, a partir daí, descrever o comportamento da série, fazer estimativas e, por último, avaliar quais os fatores que influenciaram o comportamento da série, buscando definir relações de causa e efeito entre duas ou mais séries¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

Se a série histórica for denominada como Z , o valor da série no momento t pode ser escrito como Z_t onde $(t=1,2,\dots,n)$. Denomina-se trajetória de um processo, a curva obtida no gráfico da série histórica, e o conjunto de todas as possíveis trajetórias é denominado como um processo estocástico. Considera-se que uma série temporal é uma amostra deste processo de séries¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

Existem séries temporais discretas (quando as observações são feitas em tempos específicos) e as contínuas (quando as observações são feitas continuamente ao longo do tempo). Há também as séries discretas obtidas a partir de uma amostra de pontos de uma série contínua ou por meio de outro parâmetro¹⁰⁵.

Na análise de séries temporais, há basicamente dois enfoques. No primeiro, a análise é feita no domínio temporal e os modelos propostos são *modelos paramétricos* (com um número finito de parâmetros). No segundo enfoque, a análise é feita no domínio de frequências e os modelos propostos são *modelos não-paramétricos* (com um número infinito de parâmetros). Os modelos utilizados para descrever séries temporais são processos estocásticos, isto é, processos controlados por leis probabilísticas¹⁰⁵.

3.1.2 Modelos de séries temporais

Uma série temporal contém três componentes não observáveis: a sazonalidade, a tendência e a variação aleatória. A escolha do modelo a ser elaborado deve considerar se o relacionamento entre esses componentes se dá de forma aditiva, multiplicativa ou pela transformação logarítmica do modelo multiplicativo (modelo *log linear*). Ao analisar uma série temporal, deve-se estudar cada um destes componentes separadamente, retirando-se os efeitos dos outros¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

Há vários métodos para estimar a tendência, sendo que os mais utilizados consistem em: a) ajustar uma função do tempo (como um polinômio, uma exponencial ou outra função); b) suavizar ou filtrar os valores da série ao redor de um ponto para estimar a tendência naquele ponto; e c) suavizar os valores da série através de sucessivos ajustes de retas de mínimos quadrados ponderados¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ (*lowess*).

3.1.3 Modelos de regressão polinomial

Nos modelos de regressão polinomial, os valores da série são considerados como variável dependente (Y) e os períodos do estudo como variável independente (X). Primeiramente deve-se fazer o diagrama de dispersão de $Z_t(Y)$ em relação ao tempo para visualizar qual a função que mais se ajusta à trajetória do processo: linear, parábola, exponencial entre outros. Para evitar a correlação serial entre os termos da equação de regressão, recomenda-se fazer a transformação da variável período na variável período-centralizada (período menos o ponto médio da série histórica), estimando-se, então, o modelo de regressão correspondente¹⁰⁴⁻¹⁰⁵. Às vezes devido à grande oscilação de pontos é necessário realizar o alisamento dos dados. O método mais utilizado é a média móvel¹⁰⁴⁻¹⁰⁵.

Os modelos polinomiais a serem testados são: regressão linear simples $y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon$ e, posteriormente, segundo grau ou parabólico $y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \varepsilon$, terceiro grau $y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3 + \varepsilon$ e exponencial $y = e^{\beta_0 + \beta_1 X}$ ¹⁰⁶.

A grande vantagem da estimação de tendência utilizando os modelos de regressão polinomial são: o grande poder estatístico, fácil elaboração e interpretação. A desvantagem é que às vezes não é possível definir uma função como linear ou exponencial¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

3.1.4 Modelos autoregressivos

A primeira etapa ao se conduzir a análise de uma série é definir se a mesma é estacionária ou não, para, a partir daí, estabelecer a estrutura do modelo probabilístico que estimará a série. Estacionariedade significa que o comportamento da série não se altera com o passar do tempo, ou seja, a média e a função de autocorrelação não mudam ao caminhar no tempo. Isto significa que $E(Z_t) = E(Z_{t+m}) = m$ e $\text{Var}(Z_t) = \text{Var}(Z_{t+m}) = \text{constante}$. Para tanto, define-se a função de autocorrelação (também chamada de função de correlação serial) que, em cada período j (*lag j*) da série,

é calculado o coeficiente de correlação entre as observações t e $t+j$. Neste caso, se t e $t+j$ são independentes, a correlação entre t e $t+j$ é zero¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

O modelo mais simples é obtido para a série histórica estacionária, ou seja, livre de tendência e de sazonalidade. Esta série é consequência da variação aleatória do ruído branco ao redor de uma grande média, ao longo do tempo. Ela é escrita como a combinação aleatória dos valores anteriores da Z_t ($Z_t = b_1 Z_{t-1} + b_2 Z_{t-2} + \dots + b_p Z_{t-p}$) e, por isso, a série toda pode ser função do ruído branco¹⁰⁴. Essa classe de modelos é conhecida como modelos auto-regressivos-AR (no caso, de ordem). Este é um processo interativo onde há a identificação da ordem p através da função de autocorrelação; a partir daí, faz-se a estimativa de um modelo de previsão bem como a análise dos resíduos para a avaliação da existência de vieses e/ou grandes erros de estimativas. A dificuldade desta técnica é a identificação do modelo, pois é possível que pessoas diferentes identifiquem modelos de ordem diferentes para a mesma série temporal¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Para muitas séries, a melhor solução encontra-se em combinar o modelo auto-regressivo (AR) com o de médias móveis (MA). Este é composto pela combinação linear de valores próximos da série (AR de ordem p) com uma combinação linear dos ruídos brancos próximos ao valor da série (MA de ordem q)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

O modelo AR, assim como o MA e o ARMA são utilizados para séries estacionárias. Entretanto, quando o processo estacionário não é homogêneo (ou seja, possui tendência, porém não é explosivo), uma das maneiras de analisá-lo é incorporando um processo de diferenças ΔZ_t no modelo ARMA¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Este é o modelo conhecido como ARIMA (modelo auto-regressivo integrado de médias móveis), onde d é a ordem das diferenças necessárias para tirar a tendência da série¹⁰⁴. Há duas situações em que a série pode ser considerada não estacionária:

1. Quando durante um período os pontos oscilam ao redor de uma média e, depois, mudam de patamar (neste caso basta tomar uma diferença da série); e
2. Quando a série é não estacionária em relação à tendência (geralmente, para torná-las estacionárias é necessário tomar a segunda diferença)¹⁰⁴.

Os modelos ARIMA podem dar conta da sazonalidade quando há *lags* de baixa ordem. Porém, quando a sazonalidade ocorre em múltiplos períodos, é necessário que se

considere no modelo um componente de sazonalidade estocástica. Nesta situação, utiliza-se o modelo SARIMA que incorpora as funções trigonométricas (preferencialmente, seno e cosseno) ao modelo ARIMA, e a ordem da sazonalidade vai depender da série¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

3.1.5 A variação percentual anual estimada (EAPC, ou “*Estimated Annual Percent Change*”)

A variação percentual anual estimada (EAPC, ou “*Estimated Annual Percent Change*”) é calculada pelo ajuste da regressão linear do logaritmo natural das taxas (r), utilizando-se o ano calendário como variável explicativa; ou seja, $y=mx+b$ onde $y=\ln r$ e x =ano calendário. O $EAPC=100((e^m)-1)$ testa a hipótese de que a variação percentual anual é igual a zero, o que é equivalente a testar a hipótese de que a inclinação da linha na equação acima é igual a zero. Tal hipótese é testada, usando-se a distribuição t de Student $t=\frac{m}{SEm}$, onde m é o coeficiente angular da regressão linear simples do logaritmo natural das taxas usando o tempo como variável explicativa. E SEm é o erro padrão do coeficiente angular, com o número de graus de liberdade igual ao número de anos calendário menos dois. Esse cálculo supõe que a taxa cresce ou decresce linearmente de ano a ano, durante a totalidade do intervalo de tempo em consideração¹⁰⁷.

3.2 Modelos Age-Period-Cohort (APC)

A análise da tendência das doenças nas populações geralmente é feita por meio de taxas resumidas por idade e período de diagnóstico ou óbito. Essa abordagem pode ser necessária na ausência de dados de um longo período de tempo, para atualizar a tendência anual de uma doença ou para resumir um grande conteúdo de informação¹²⁻¹⁴. No entanto, apenas analisar o efeito da idade e do período, implica ignorar o efeito da coorte, sendo este um importante fator para o entendimento de muitas doenças. Assim não é recomendável o uso rotineiro de estratégias que ignoram esse efeito¹²⁻¹⁴.

Os modelos APC (*age-period-cohort*) podem ser utilizados em qualquer situação na qual o objetivo é avaliar o efeito temporal da ocorrência de um evento. O principal motivo para utilização desses modelos é estimar o efeito de cada um desses fatores (idade, período e coorte de nascimento) separadamente na evolução das taxas^{12, -13,108}.

O efeito da idade (A) representa as mudanças das taxas associadas à idade. A incidência e a mortalidade de enfermidades crônicas aumentam com o avançar da idade^{12 -13,108}.

O efeito do período (P) refere-se a mudanças nas taxas de incidência e mortalidade devido a eventos que ocorreram em determinados períodos, e que influenciam simultaneamente todas as faixas etárias^{12-13,108}. Como exemplo, temos a poluição do ar na qual é esperada a produção do mesmo risco de doenças respiratórias para toda a população. Além disso, mudanças na tecnologia médica podem produzir tal efeito de período, reduzindo o número de doenças não diagnosticadas e identificando pacientes em estágios iniciais da doença^{13,108}.

O efeito coorte (C) é representado por fatores que afetam uma geração e provocam mudanças nas taxas de magnitude diferente em sucessivos grupos de idade e sucessivos períodos. E está associado com hábitos e exposições de larga duração, como exemplo, temos o consumo de tabaco que é uma exposição de larga duração de maneira que diferentes gerações estão expostas a diferentes riscos^{13, 108}.

Esses três fatores estão relacionados, sendo que um influencia o outro (relação linear). Essa relação entre os fatores faz com que muitas vezes não seja possível identificar qual dos efeitos temporais é o mais importante, e também impede a estimação dos parâmetros do modelo completo^{13, 108}.

Com a tabela de duas entradas que possui as faixas etárias e o período (diagnóstico ou óbito) é possível calcular as coortes de nascimento através da seguinte expressão:

$$k=m-i+j \text{ com } k=1,2,\dots,m+n-1$$

Na expressão acima, m representa o número total de faixas etárias, i representa o grupo de idade, j o grupo de período e n o número total de períodos. O número total das coortes de nascimento (k) é igual a $m+n-1$ ^{12-13,108}.

Métodos mais antigos sugerem trabalhar com grupos de idade e períodos do mesmo tamanho. Pois grupos de idade e período de tamanho diferentes fazem com que o cálculo das coortes, por meio da fórmula $k=m-i+j$ com $k=1,2,\dots, m+n-1$ (1) coloquem na mesma coorte indivíduos pertencentes a grupos etários diferentes^{13, 108}. Entretanto, estudo mais recente propõem método no qual é possível ajustar modelos idade-período-coorte com grupos de idade e períodos de tamanho diferentes¹⁰⁹.

Após a identificação de todos os componentes da idade, período e coorte podemos analisá-los como um modelo linear generalizado^{13, 108}.

O modelo empregado assume que:

1. o número de casos em cada grupo de idade (i) e período de tempo (j) é denotado por y_{ij} seguindo uma distribuição de *Poisson*, com média θ_{ij} , onde $i=1,\dots,m$ e $j=1,\dots,n$. Onde o número total de faixas etárias é m e o número total de períodos é n;
2. o número de pessoas sob risco no grupo de idade (i) e no período (j) N_{ij} é um valor fixo e conhecido;
3. o logaritmo do valor esperado da taxa é uma função linear do efeito da idade, período e da coorte:

$$\ln(E[r_{ij}]) = \ln\left(\frac{\theta_{ij}}{N_{ij}}\right) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

Onde $E[r_{ij}]$ denota a taxa de mortalidade esperada na idade i e período j, θ_{ij} o número de óbitos esperados na idade i e período j e, N_{ij} denota a população sob risco de morte na idade i e período j. E μ representa a média do efeito, α_i representa o efeito do grupo idade i, β_j representa o efeito do período j e γ_k o efeito da coorte k ^{13, 108}.

Os modelos APC apresentam dois problemas principais:

1. as coortes de nascimento formam uma sequência de intervalos sobrepostos;
2. a exata relação linear entre os fatores idade, período e coorte de nascimento (APC), gera o *noindentifiability problem*.

O *noindentifiability problem* possibilita a obtenção de infinitos modelos de máxima verossimilhança com diferentes parâmetros e diferentes estimações para os efeitos APC, mas que produzirão a mesma previsão para qualquer combinação idade, período e coorte, e impedem a estimação do modelo completo ^{13, 108}.

A exata relação linear entre os fatores APC surge porque somente uma coorte está relacionada com uma célula da tabela de taxas de duas entradas, então $\kappa = j - i + m$, $\kappa = 1, 2, \dots, m + n - 1$. Possibilitando a obtenção da seguinte equação:

$$\mu = \alpha_i + \beta_j + \gamma_k = \mu = \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \lambda(j - i + m - k)$$

Onde λ representa o *unidentifiable parameter*. Como $(j-i+m-k)$ é igual à zero, λ pode assumir qualquer valor e as previsões e os ajustes do modelo completo serão exatamente os mesmos. A interpretação do efeito da idade, do período e da coorte de nascimento, $\alpha'_i = \alpha_i + \lambda(m-i)$, $\beta'_j = \beta_j + \lambda_j$, $\gamma'_k = \gamma_k - \lambda_k$, respectivamente, dependem do *unidentifiable parameter*. E para estimar os parâmetros do modelo, é necessário realizar uma restrição adicional para cada um dos três fatores A, P e C ¹²⁻¹⁴.

As restrições normalmente utilizadas são:

$\alpha_1 = 0, \beta_1 = 0, \gamma_1 = 0$ igualar a primeira faixa etária, o primeiro grupo de período e o primeiro grupo coorte de nascimento a zero.

$\alpha_1 = \alpha_A, \beta_1 = \beta_P, \gamma_1 = \gamma_{A+P-1}$ igualar a primeira e a última faixa etária, o primeiro e o último grupo de período e o primeiro e último grupo de coorte de nascimento.

Essas restrições não conseguem solucionar o problema da não identificação do modelo completo. O qual pode ser solucionado por meio de algum método que permita identificar λ ¹²⁻¹⁴.

Os autores recomendam que antes de determinar λ é necessário representar graficamente os efeitos brutos e verificar se os modelos simples AP, AC são suficientes para explicar os dados^{12-14,108-110}. Além disso, o teste de verossimilhança pode ser realizado, comparando o modelo completo de três fatores (APC) com os modelos de dois fatores (AC e AP). Caso um dos modelos de dois fatores não apresente pior ajuste do que o modelo com três fatores, opta-se pelo modelo de dois fatores e não teremos o *noindentifiability problem*¹²⁻¹⁴.

Deve-se considerar que escolher um modelo com dois fatores equivale a aceitar que o terceiro fator não tem nenhum efeito (e que todos os seus coeficientes são iguais a zero), o que no fundo é mais uma forma de eleger arbitrariamente o parâmetro λ ¹¹⁰.

Existem muitas soluções que foram propostas com o intuito de resolver o problema da não identificação do modelo. Entre elas destacam-se: funções de penalização¹¹¹⁻¹¹², utilização de registros individuais¹¹³, funções estimáveis: desvios, curvaturas e *drift*^{12,108} e modelos autorregressivos¹¹⁴.

3.2.1 Funções de Penalização

Osmond e Gardner (1982)¹¹¹ e Decarli e La Vecchia(1987)¹¹² sugerem que uma restrição pode ser obtida pela minimização da função de penalização. Esta função mede a distância, no espaço de parâmetros, entre cada um dos modelos com dois fatores (AP, AC, PC) e o modelo de três fatores (APC). Todos os modelos são estimados por mínimos quadrados ponderados. A identificação da restrição é obtida escolhendo o modelo no qual o conjunto de suas estimativas minimize está distância.

Osmond e Gardner¹¹¹ demonstraram que:

$$\begin{aligned}\mu' &= \mu \\ \alpha'_i &= \alpha_i + \lambda(m-i) \quad i=1, \dots, A \\ \beta'_j &= \beta_j + \lambda_j \quad j=1, \dots, P \\ \gamma'_k &= \gamma_k - \lambda_k \quad k=1, \dots, A+P-1\end{aligned}$$

Onde $k=m-i+j$, e demonstra que os parâmetros, $\mu', \alpha'_i, \beta'_j, \gamma'_k$ geram os mesmos valores do ajuste como $\mu, \alpha_i, \beta_j, \gamma_k$, como consequência da relação linear. Então há infinitas soluções para o modelo de três fatores, cada um indexado por $\lambda^{111-112}$.

$$g(\lambda) = \frac{\|\theta_A - \theta(\lambda)\|^2}{R_A} + \frac{\|\theta_P - \theta(\lambda)\|^2}{R_P} + \frac{\|\theta_C - \theta(\lambda)\|^2}{R_C}$$

O numerador da fórmula representa o quadrado da distância Euclideana entre os dois conjuntos dos parâmetros estimados. E λ representa o relacionamento linear entre os três fatores que não pode ser identificado, e é estimado pela minimização de $g(\lambda)$. É possível especificar limites para λ para um intervalo de estimativas¹¹⁰⁻¹¹².

Decarli e La Vecchia (1987)¹¹² propõem uma solução similar usando a regressão de Poisson. A única diferença entre o primeiro método e o segundo: é que a diferença da média residual da soma dos quadrados é substituída pela *deviance* residual do modelo dividida pelos graus de liberdade.

Os passos do método são descritos abaixo.

- 1) Estima-se os parâmetros de todos os modelos com 2 fatores (*Age-Period, Age-Cohort e Period-Cohort*).
- 2) Estima-se o modelo completo (*Age-Periodo-Cohort*) usando uma restrição arbitrária nos parâmetros, tais que o último e o primeiro parâmetro sejam iguais.
- 3) Constrói-se a função de penalização: que é a soma do quadrado das diferenças dos parâmetros de cada um dos modelos de 2 fatores e do modelo completo ponderado pela medida de bondade do ajuste de cada um dos modelos com os modelos com 2 fatores (*Age-Period, Age-Cohort e Period-Cohort*), tais como a *deviance*.
- 4) A função de penalização é uma função de λ e minimiza a função de todos os valores possíveis de λ , o valor estimado de λ é obtido.
- 5) O valor de λ é usado para corrigir os parâmetros do modelo completo *Age-Period-Cohort*, identificando as estimativas.

Os métodos baseados em funções de penalização tendem atribuir à tendência um efeito coorte exclusivo, mesmo nos casos em que os outros métodos mostram que o efeito principal é o período. Esse fato ocorre por haver mais coortes de nascimento do que períodos, o que faz àqueles terem maior peso nas funções de penalização do que esses^{12-14,110}.

3.2.2 Utilização de registros individuais

Robertson e Boyle (1986)¹¹³ propõem a correção do problema da não identificação do modelo completo usando registros individuais de casos por meio de uma tabela de 3 entradas: faixa etária, período de tempo e coortes de nascimento. Este método tem a vantagem de ter coortes de nascimento originais que não se sobrepõem as outras. O modelo é ajustado por:

$$\ln(E[r_{ijk}]) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

Onde $i=1, \dots, A$; $j=1, \dots, P$; $k=A-i+j$, para as coortes mais velhas e $k=A-i+j+1$ para as coortes mais novas. Há duas coortes relacionadas com cada combinação (i, j) , desta maneira a relação linear entre os parâmetros desaparece e os parâmetros do modelo completo podem ser estimados por meio de modelos lineares generalizados.

O modelo *Age-Period-Cohort* gerados por esse método geralmente não promovem um bom ajuste dos dados, pois subestimam o efeito da idade dentro das coortes mais jovens e superestimam o efeito da mesma nas coortes mais velhas^{14, 110}.

3.2.3 Funções estimáveis: desvios, curvaturas e *drift*.

Outra maneira para corrigir o problema da não identificação dos modelos é limitar a análise dos efeitos a suas combinações lineares que permanecem constantes com qualquer um dos modelos de três fatores^{12, 108, 115}.

Clayton e Shiffers (1987)¹⁰⁸ sugerem dois graus de liberdade associado com a tendência linear que deve ser dividido em dois componentes: o primeiro é o efeito linear da idade e o outro é chamado “*drift*” que é o efeito linear do período e da coorte de nascimento.

Holford (1983)¹² demonstrou que

$\alpha_L + \beta_L$, $\alpha_L + \gamma_L$ ou $\beta_L + \gamma_L$, onde α_L , β_L e γ_L são os efeitos lineares da idade, período e coorte respectivamente, o último termo é o *drift* de Clayton & Shiffers,

considerando que os outros são efeitos transversais e longitudinais da idade, respectivamente^{12,108}.

A lógica desta abordagem é assumir que a idade é o fator dominante, sendo natural atribuir um dos componentes lineares a esse fator. Tendo feito isto, o efeito linear do período e da coorte são unidos e são conhecidos como “*linear drift*”^{12,108}.

Os autores propõem que somente as curvaturas dos efeitos dos três fatores sejam apresentadas quando estimarmos os parâmetros do modelo completo (*age-period-cohort*). As curvaturas das estimativas são a segunda diferença dos parâmetros estimados, e não dependem da restrição utilizada^{12, 108}.

As estimativas podem ser obtidas ajustando o efeito linear da idade e o do período (*drift*), seguidos pelos fatores da idade, do período e da coorte. Não há necessidade de redefinir o nível desses fatores para assegurar a identificação dos parâmetros. Ocorrerá que o primeiro e o último nível de cada fator podem ser restritos a zero^{12, 108}.

3.2.4 Modelos autoregressivo

Essa abordagem foi proposta por Lee e Lin¹¹⁴ e considera o efeito coorte sendo um processo estocástico. Os autores argumentam que usualmente há uma dependência entre as coortes que podem ser modeladas por um processo autoregressivo. O modelo proposto por Lee e Lin¹¹⁴

$$\ln(E[r_{ij}]) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

$$\gamma_k = \phi \gamma_{k-1} + \delta_k$$

Onde δ_k são independentes e normalmente distribuídos com média zero e variância σ^2 . A δ_k representa o ruído branco do processo das coortes de nascimento. A restrição estacionária aplicada ao modelo autoregressivo implica em $-1 < \phi < 1$, e antecipa a dependência de uma coorte com a outra e, valores negativos não são antecipados. O efeito da coorte é um processo estocástico e somente dois parâmetros, ϕ e σ^2 são usados para representá-lo dentro do processo autoregressivo com ruído branco^{14,114}. Há mais $m+n+1$ parâmetros para o intercepto e o efeito da idade e do período no modelo descrito abaixo

$$L(\mu, \alpha_i, \beta_j, \gamma_k, \phi, \sigma^2) = C + \frac{1}{2} \ln(1 - \phi^2) - \frac{(A+P-1)}{2} \ln(\sigma^2) - \frac{1}{2\sigma^2} \left[\gamma_1^2 (1 - \phi^2) + \sum_{k=2}^{A+P-1} (\gamma_k - \phi \gamma_{k-1})^2 \right]$$

$$+ \sum_i \sum_j (y_{ij} \ln(E[r_{ij}]) - E[r_{ij}])$$

Os parâmetros são obtidos por máxima verossimilhança e a probabilidade tem duas porções. A primeira é uma Poisson para μ , α_i , β_i e γ_i , e a segunda probabilidade para os parâmetros é um processo autorregressivo, ϕ e σ^2 . A função da probabilidade não condicional para A+P+1 parâmetros é obtida pela integração dos valores não observados de $\gamma_1, \dots, \gamma_{A+P-1}$ ^{14,114}.

Os autores não sugerem a maximização da probabilidade não condicional, ao invés disso, os mesmos sugerem a maximização da probabilidade condicional que é justamente o produto do modelo de Poisson e a porção autoregressiva¹¹⁴.

3.2.5 Métodos não paramétricos

O método não paramétrico foi proposto por Tarrone e Chu (1992)⁴⁴ com o objetivo de separar o efeito do período do efeito da coorte de nascimento. O mesmo baseia-se na comparação das taxas entre indivíduos do mesmo grupo de idade de um período de tempo com o próximo e de uma coorte com a próxima. Sob a suposição de não haver efeito do período ou da coorte de nascimento, então a probabilidade de redução nas taxas é 0,5. A distribuição do número de reduções pode ser enumerada e conduz um teste não paramétrico. Este não é ajustado como um modelo linear generalizado como os outros métodos citados acima. Contudo é um método que permite separar o efeito do período do efeito da coorte de nascimento na tendência de incidência e/ou mortalidade das doenças^{46, 116}.

Nesta abordagem, a tabela de taxas $\mathbf{m} \times \mathbf{n}$ (Tabela 3) é reescrita como $(\mathbf{m} + \mathbf{n} - 1) \times \mathbf{n}$, onde as taxas são classificadas por período e coorte de nascimento (Tabela 4). Tomemos como exemplo a tabela 3, abaixo.

As mudanças nas taxas do mesmo grupo etário serão avaliadas pela comparação r_{ij} com $r_{(i+1)(j+1)}$. Considera-se 0 (zero) quando houve aumento nas taxas e 1 (um) caso haja redução nas taxas. Cada linha será a comparação da coorte \mathbf{k} com a coorte $(\mathbf{k} + 1)$, e cada coluna uma comparação do período \mathbf{j} com o período $(\mathbf{j} + 1)$, ambos entre indivíduos do mesmo grupo etário.^{33,46,116}

Tabela 3. Mortalidade por câncer do colo do útero, no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.

Faixa etária (anos)	1980–1984	1985–1989	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2009
30–34	0,61	0,41	0,61	0,49	0,32	0,36
35–39	1,14	1,03	0,95	0,89	0,74	0,74
40–44	2,07	1,81	1,87	1,84	1,34	1,29
45–49	3,27	3,08	2,80	2,59	2,02	1,53
50–54	4,54	4,54	3,82	3,41	2,56	2,25
55–59	4,91	5,41	5,06	3,86	3,27	2,64
60–64	5,74	5,28	4,94	4,51	4,02	3,48
65–69	6,70	5,41	5,90	5,41	4,60	4,43
70–74	8,04	7,66	6,76	6,47	5,77	5,28
75 e +	11,13	10,00	9,98	8,38	7,39	7,06

Fonte: SIM/DATASUS

Tabela 4. Matriz modificada para análise período-coorte, utilizando a mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.

Coorte de nascimento	1980–1984	1985–1989	1990–1994	1995–1999	2000–2004	2005–2009
1905-09	11,13					
1910-14	8,04	10,00				
1915-19	6,70	7,66	9,98			
1920-24	5,74	5,41	6,76	8,38		
1925-29	4,91	5,28	5,90	6,47	7,39	
1930-34	4,54	5,41	4,94	5,41	5,77	7,06
1935-39	3,27	4,54	5,06	4,51	4,60	5,28
1940-44	2,07	3,08	3,82	3,86	4,02	4,43
1945-49	1,14	1,81	2,80	3,41	3,27	3,48
1950-54	0,61	1,03	1,87	2,59	2,56	2,64
1955-59		0,41	0,95	1,84	2,02	2,25
1960-64			0,61	0,89	1,34	1,53
1965-69				0,49	0,74	1,29
1970-74					0,32	0,74
1975-79						0,36

Fonte: SIM/DATASUS

O número de diminuições nas colunas é registrado. Se as taxas não mudam sistematicamente com o período, então a probabilidade de redução é 0,5. O número de comparações nas colunas da matriz é igual ao número de grupos etários (n). Dessa maneira, o número de reduções das taxas nas colunas segue uma distribuição binomial, pois as comparações dos diferentes grupos etários são independentes. E dentro de uma linha há 1 e (m-1) comparações que podem ser feitas entre qualquer par de coortes adjacentes^{46,116}.

Verificamos ausência do efeito do período quando os valores de Z obtidos pelas comparações de períodos são próximos de zero, e podemos afirmar que existe o efeito da coorte de nascimento. Da mesma maneira, podemos dizer que há o efeito do período quando os valores de Z para as comparações das coortes são próximos à zero. É importante salientar que quando há o efeito período e o efeito coorte não podemos separar um do outro¹⁴.

Para o cálculo do efeito do período e da coorte de nascimento, um por um o valor esperado (média) é igual ao número de comparações multiplicado pela probabilidade de aumento ou diminuição (p ou q). A variância é considerada como o número de comparações (n) multiplicado pela probabilidade de redução observada (p) e probabilidade de aumento (q), ambos (redução e aumento), sob a hipótese nula, que é $\text{variância} = n \times p \times q$. O valor da estatística Z é igual o valor observado menos o valor esperado, sob a hipótese nula (de uniformidade da tendência valor de $p=0,5$), dividida pelo desvio-padrão. Neste estudo o valor esperado foi considerado o número de diminuições nas comparações dos períodos e coortes⁴⁶. Abaixo segue as fórmulas para os cálculos descritos acima.

d= número de reduções observadas na comparação entre as coortes e períodos;

n= número de comparações;

p= probabilidade de redução ($q=1-p$);

d~ $N(np, npq)$;

m

média= $np = d - np/\sqrt{npq}$

z= $d-np/\sqrt{npq}$

Com a finalidade de obter mais comparações as coortes são combinadas em blocos de três. A estatística Z pode ser calculada e o “valor de p ” pode ser obtido por uma aproximação com a distribuição normal, contudo apresenta menor poder quando existem menos comparações¹⁴. O cálculo da variância e do desvio padrão, nas coortes em bloco de três, é modificado, contudo o cálculo do valor da estatística Z e do valor de p permanece o mesmo. A variância é calculada para cada linha e o seu valor é dado por: $\text{Variância} = (\text{número de comparações} + 2)/12$ ^{46,116}.

A realização do teste é necessária para quantificar os achados, e com isso avaliar se as variações entre o valor esperado e o observado tem significância estatística. Considera-se variação menor que a esperada quando o valor da estatística **Z** é menor que - 1,96, e variação maior que a esperada quando o valor da estatística **Z** é maior que +1,96³³ ao nível de 5% de significância.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

- Analisar a mortalidade por câncer do colo do útero nos estado de Minas Gerais e nos municípios de São Paulo e Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2009.

4. 2. Objetivos específicos

- Aplicar três métodos na análise do efeito da idade-período-coorte de nascimetro na mortalidade por câncer do colo do úteor no estado de Minas Gerais , no período de 1980 a 2009.;
- Estimar o efeito da idade, do período e da coorte de nascimento (APC) na mortalidade por câncer do colo do útero nos municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 1980 a 2009;
- Estimar o efeito da idade, do período e da coorte de nascimento (APC) na mortalidade por câncer do colo do útero no Estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Delineamento do Estudo, População de Referência e Fonte de dados

Trata-se de um estudo de tendência temporal cuja população de estudo foi composta por óbitos de mulheres por câncer do colo do útero (CCL), útero porção não especificada (PNE) e corpo do útero (CC) com idade igual ou superior a 30 anos, nos municípios de São Paulo, Rio de Janeiro e Estado de Minas Gerais, no período de 1980-2009.

As faixas etárias utilizadas foram agrupadas no intervalo de cinco anos iniciando na faixa etária de 30-34 anos e terminando na de 75 e mais anos, totalizando 10 grupos etários. Optou-se por essas faixas etárias devido ao período de latência da doença ser de aproximadamente 10 anos, sendo raros os óbitos anteriores aos 25 anos de idade, e a sua incidência começa aumentar a partir dos 25 anos atingindo o seu pico em mulheres acima dos 40 anos⁵⁶. Os períodos foram agrupados no intervalo de cinco anos, totalizando 6 períodos (1980-1984, 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 e 2005-2009). As coortes de nascimento iniciaram em 1905 e terminaram em 1980 totalizando 15 coortes.

No período de estudo, estiveram em vigor duas revisões da Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID). A classificação em três dígitos da CID nona revisão para câncer do colo do útero foi 180; para câncer do útero porção não especificada, 179; para câncer do corpo do útero, 182. E os códigos da CID décima revisão foram respectivamente: C53, C55 e C54.

5.2 Procedimentos de Operacionalização

As informações de mortalidade e as variáveis relacionadas foram extraídas do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do DATASUS, para o período de 1980 a 2009.

Os arquivos do SIM de extensão *dbc* foram expandidos em *dbf* por meio do programa Tabwin versão 3.2. Após esta etapa selecionou-se apenas os registros referentes ao Estado de Minas Gerais e, dos municípios Rio de Janeiro e São Paulo como município de residência. E como causa básica de óbito os códigos da CID-9 e CID-10 referentes ao câncer do colo do útero, câncer do corpo do útero e útero de porção não especificada.

O banco de dados resultante do procedimento descrito foi transferido para o programa estatístico R versão 2.7.2 no qual se realizou toda a análise estatística.

5.2.1 Processamento dos dados

Para a análise dos métodos não paramétricos (terceiro artigo da tese) foi necessário compilar os períodos e as faixas etárias em intervalos de 2 em 2 anos. Com o objetivo de obter grande número de comparações. Dessa maneira, foi preciso estimar a população feminina do Estado de Minas Gerais de maneira desagregada, por idade, ano a ano através da interpolação dos dados disponíveis.

Utilizou-se a interpolação osculatória cuja técnica pode ser utilizada para subdividir grupos etários agrupados de cinco em cinco anos em idades simples. Nessa técnica, multiplicadores baseados em diferentes fórmulas podem ser aplicados aos dados agregados. As fórmulas podem ser: a) *Sprague fifth difference formula*; b) *Karup-King third difference formula*; c) *Beers ordinary*; d) *Beers modified*¹¹⁷⁻¹¹⁸.

Givisiez (2004)¹¹⁷ realizou a comparação dos métodos. E verificou que os multiplicadores “*Beers ordinary*” apresentam os maiores erros relativos (próximo a 10%) e que estão concentrados nos grupos de idade abaixo de 10 anos. Os demais métodos tiveram os maiores erros próximos a 5% e são muito semelhantes entre si. No presente estudo, optou-se por utilizar os multiplicadores de *Sprague* por serem estes de uso mais comum (Anexo A).

5.2. 2 Análise estatística

5.2.2.1. Cálculo de taxas

Os dados populacionais foram obtidos no site do DATASUS, baseados no censo populacional de 1980, 1991, 2000 e 2010, e as projeções intercensitárias para as populações para primeiro de julho dos anos intercensitários foram as estimadas pelo IBGE.

Realizou-se a redistribuição dos óbitos classificados como câncer do útero de porção não especificada, para os óbitos por câncer do colo do útero e câncer do corpo do útero de acordo com a proporção de registros certificados originalmente para cada uma das categorias por causa, ano e faixa etária. Após esse procedimento, foram calculadas taxas de mortalidade específicas segundo as faixas etárias e taxas de mortalidade padronizadas pelo método direto, utilizando-se como população padrão a Mundial, proposta por Segi (1960) e modificada por Doll e Payne 1966¹¹⁹.

A redistribuição foi realizada com o objetivo de corrigir as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, tendo em vista a grande proporção de óbitos classificados

como câncer do útero porção não especificada (APENDICES A, B e C). Abaixo segue um fluxograma da análise e coleta de dados (Figura 1).

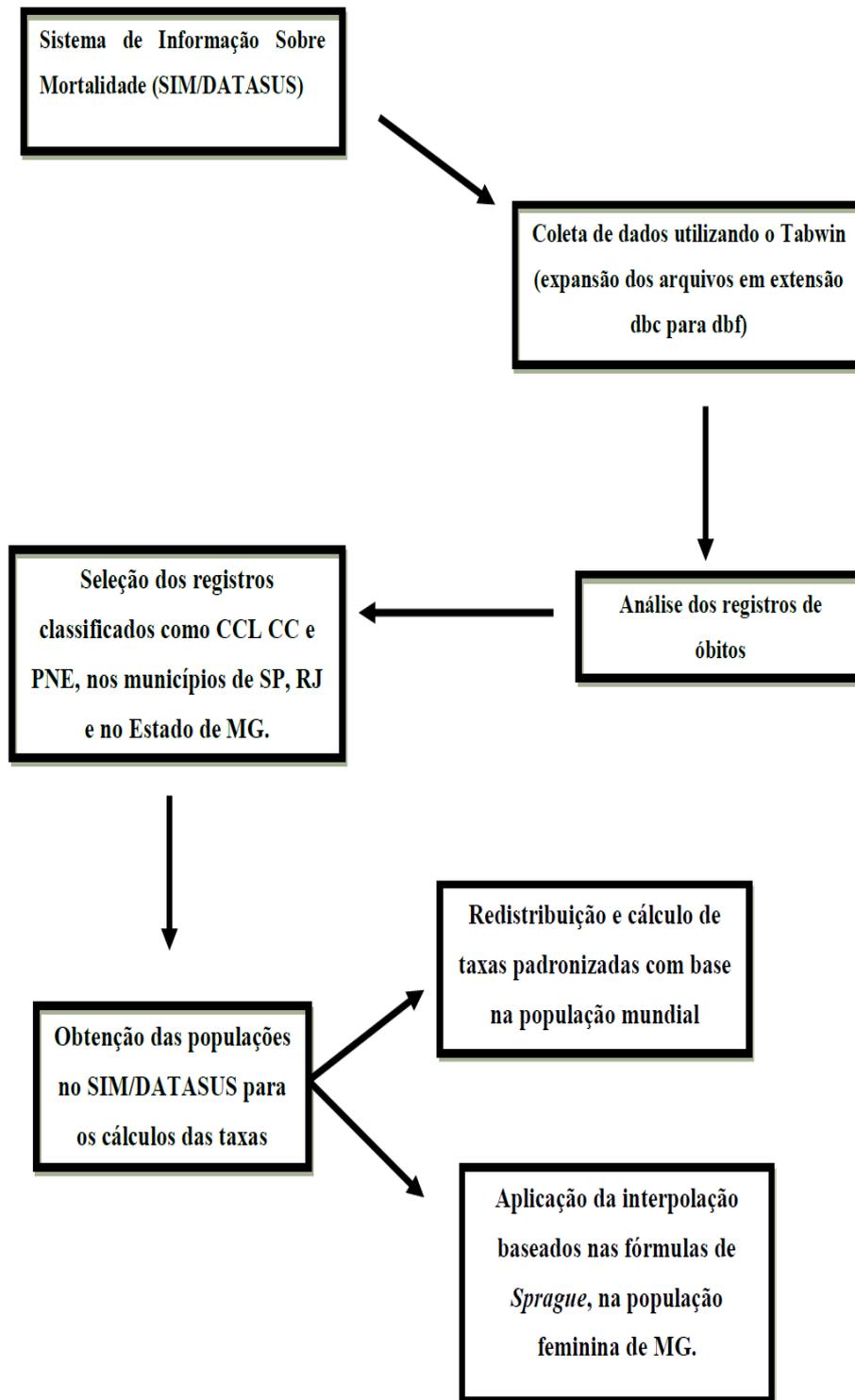


Figura 1. Fluxograma para coleta e análise dos dados.

5.2.3 Análise exploratória

Na primeira etapa da avaliação do efeito APC foram gerados gráficos das taxas observadas.

- a) Taxas de mortalidade por CCL da data de nascimento (coorte) por idade (figura 1B do primeiro artigo figura 1 do segundo e terceiro artigo);
- b) Taxas de mortalidade por CCL período do óbito por idade (figura 1A do primeiro artigo);

Após a análise estatística gerou-se gráficos para analisar os efeitos da idade, período e coorte de nascimento (figura 2 do primeiro, segundo e terceiro artigo). As figuras 3 e a 4 do primeiro artigo, apresentam o valor da estatística Z na comparação entre as coortes de nascimento e os períodos um a um, respectivamente, pela metodologia de Tarrone e Chu (1992)⁴³.

5.2.4 Modelagem

No terceiro artigo, realizou-se a comparação de três metodologias para avaliar o efeito APC: funções de penalização, funções estimáveis e método não paramétrico. Os ajustes dos modelos APC baseados nas funções estimáveis e de penalização, foram calculados no programa R versão 2.7.2, utilizando-se as funções desenvolvidas por González et.al (2002)¹¹⁰. E a comparação das taxas de mortalidade dos períodos um a um, e das coortes uma a uma, bem como o cálculo das estatísticas Z, foram realizadas no Excel 2003 (Microsoft Corp., Estados Unidos), sendo os seus resultados apresentados nos Anexos C, D e E.

O método estatístico empregado no segundo e no terceiro artigo foi baseado nas funções estimáveis, que foram implementadas por Cartensen et al, na biblioteca Epi¹²⁰, no programa estatístico R versão 2.7.2, os quais estão mais bem descritos no material e métodos de cada um dos artigos

Os modelos ajustados por essa metodologia assumem que o número de casos em cada grupo de idade (A), período (P) e coorte de nascimento (C) seguem uma distribuição de Poisson. Essa distribuição de probabilidade têm como pressupostos: independência das observações; variação linear do logaritmo das contagens com as covariáveis; e número de ocorrências com média e variância iguais em cada nível das covariáveis.

Salienta-se que o modelo de regressão clássico de Poisson para dados de contagem tem uso limitado, porque esse tipo de dado apresenta tipicamente superdispersão e/ou um excesso de números zeros. E não considerar a superdispersão na análise dos dados pode acarretar a estimação incorreta dos erros padrão (super ou subestimando-os), ocasionando, assim, uma avaliação errônea da significância dos parâmetros de regressão¹²¹. Uma das maneiras de incorporar esta maior variabilidade dos dados em relação à sua média é usar um modelo com distribuição Binomial Negativa ou Quasi-Poisson, que também pertencem à família de modelos lineares generalizados¹²¹⁻¹²².

Os modelos Quasi-Poisson e Binomial Negativa apresentam o mesmo número de parâmetros, e frequentemente apresentam resultados semelhantes. No entanto podem acontecer diferenças na estimação das covariáveis devido às relações diferenciadas com a variância. No modelo Quasi-Poisson a variância é uma função linear da média enquanto na Binomial Negativa é uma função quadrática da média¹²³.

No presente estudo para a correção da superdispersão foram ajustados modelos APC com a distribuição Quasi-Poisson, utilizando a função do R criada por Souza et al,(2012)¹²⁴. No entanto os resultados não diferiram dos obtidos pelo modelo de Poisson, quando avaliamos os modelos que melhor se ajustaram aos dados, conforme pode ser visualizado no APÊNDICE D. Dessa maneira, apresentaremos nos artigos os modelos ajustados pela distribuição de Poisson, para compararmos com os resultados de outros estudos.

5.3 Aspectos Éticos

Os dados utilizados nessa pesquisa são provenientes de base de dados secundários, na qual não há identificação do nome dos pacientes. De toda forma, a pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (Parecer nº 260/11) (ANEXO B).

6. Resultados

6.1 Análise Idade-Período- Coorte: aplicação de três métodos estatísticos AGE-PERIOD-COHORT ANALYSIS: APPLICATION OF THREE STATISTICAL METHODS

Karina Cardoso Meira¹, Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva², Joaquim Gonçalves Valente²

Trabalho realizado na Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹ Enfermeira; Mestre em Ciências e Doutoranda em Epidemiologia pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), Tecnologista Júnior da área de Oncologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS) – Rio de Janeiro, (RJ), Brasil

² Pesquisador do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde da ENSP/FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Karina Cardoso Meira – Rua General Roca 440, apto 415 – CEP: 20521-070 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: cardosomeira@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Resumo

Introdução: Os modelos idade-período-coorte (APC) são utilizados com intuito de separar o efeito de cada um desses fatores na tendência da incidência ou mortalidade das doenças. A exata relação linear entre esses três fatores (APC), impossibilita a estimação dos parâmetros do modelo completo. Esse problema é conhecido como *non-identifiability*. **Objetivo:** Aplicar três métodos estatísticos na análise do efeito da idade-período-coorte de nascimento. **Metodologia:** Os métodos analisados são: funções de penalização, funções estimáveis (*drift*, curvaturas e desvios da linearidade) e métodos não paramétricos. Esses métodos foram aplicados na mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais no período de 1980-2009. **Resultados:** Os achados dos três métodos evidenciam efeito protetor ($RR \leq 1$) para as mulheres nascidas após a década de 1940 e para o período a partir da década de 2000. Os resultados dos modelos APC pelo método de Decarli e La Vecchia evidenciam que o modelo idade-coorte de nascimento se ajusta melhor aos dados do que o modelo idade-período. **Conclusão:** O efeito de proteção observado nas mulheres nascidas após a década de 1940, observado nos três métodos, pode estar relacionado ao efeito de período (programa de rastreamento), pelo fato de haver redução no risco de morte, inclusive para as mulheres com maior exposição aos fatores de risco associados a essa neoplasia. Os modelos APC analisados de acordo com o método de Decarli e LaVecchia sugerem que o efeito do período não tem influência na evolução das taxas. Discordando dos resultados das outras abordagens, dessa maneira não indicamos a utilização desse método de maneira isolada.

Palavras-chaves: neoplasias do colo do útero; coeficiente de mortalidade; distribuição temporal; modelos logísticos.

Abstract

Introduction: Age-period-cohort models are usually used with intention to separate the effect of each of these factors in the trend in the incidence or mortality of disease. The exact linear relationship between the three effects of these models has the effect of making the parameters of full model impossible to estimate, which is called non-identifiability. **Objective:** Apply three methods in analyzing the effect of age-period-cohort. **Methods:** The methods discussed are: penalty functions, estimable functions (drift, curvatures and deviations from linearity) and nonparametric methods. These methods were applied in mortality from cervical cancer in the state of Minas Gerais in the period 1980-2009. **Results:** The findings of the three methodologies show a protective effect ($RR \leq 1$) for women born after the 1940s and for the period from the 2000s. The results of the models by APC method Decarli and La Vecchia show that the model age-birth cohort fits the data better than the model-age period. **Conclusions:** The protective effect seen in women born after the 1940s, observed in the three methodologies, may be related to the effect of period (screening program), because there was a reduction in risk of death, even for women with greater exposure to risk factors associated with this neoplasia. APC models analyzed according to the method of Decarli and La Vecchia suggest that the effect of period has no influence on changing rates. Disagreeing with the results of other approaches, this way does not indicate the use of this method in isolation.

Key words: uterine cervical neoplasms, mortality rate; temporal distribution; logistic models

INTRODUÇÃO

A análise da tendência das doenças nas populações geralmente é feita por meio de taxas resumidas por idade e período de diagnóstico ou óbito. Essa abordagem pode ser necessária na ausência de dados de um longo período de tempo, para atualizar a tendência anual de uma doença ou para resumir um grande conteúdo de informação. Contudo, apenas analisar o efeito da idade e do período, implica ignorar o efeito da coorte de nascimento, um importante fator para o entendimento de muitas doenças¹⁻³.

Assim não é recomendável o uso rotineiro de estratégias que ignoram esse efeito. Os modelos APC (*age-period-cohort*) podem ser utilizados em qualquer situação na qual o objetivo é avaliar o efeito temporal da ocorrência de um evento. O principal motivo para utilização desses modelos é estimar o efeito de cada um desses fatores (APC) separadamente na evolução das taxas¹⁻³.

O efeito da idade (*A*) representa as mudanças das taxas associadas à idade. Enfermidades crônicas aumentam sua incidência e mortalidade com o avançar da idade¹⁻³.

O efeito do período (*P*) refere-se a mudanças nas taxas de incidência e mortalidade devido a eventos que ocorreram em determinados períodos, e que influenciam simultaneamente todas as faixas etárias. Como exemplo, temos a poluição do ar, espera-se a produção do mesmo risco de doenças respiratórias para toda a população. Além, disso mudanças na tecnologia médica podem produzir tal efeito de período, que reduz o número de doenças não diagnosticadas e aumenta o diagnóstico de pacientes em estágios iniciais da doença¹⁻³.

O efeito coorte (*C*) é representado por fatores que afetam uma geração e provocam mudanças nas taxas de magnitude diferente em sucessivos grupos de idade e sucessivos períodos. E está associado com hábitos e exposições de larga duração, como exemplo, temos o consumo de tabaco que é uma exposição de larga duração. Dessa maneira, diferentes gerações estão expostas a diferentes riscos¹⁻³.

Estudos sobre os modelos APC vêm sendo desenvolvidos desde a década de 1980, os mesmos permanecem em desenvolvimento, pois não há uma solução definitiva para resolver o *noindentifiability problem*. O qual surge devido a exata relação linear que existe entre os três fatores (idade, período e coorte), dificultando a estimação dos parâmetros do modelo completo¹⁻³. Desta maneira, o presente estudo tem por objetivo a

aplicação de três métodos estatísticos na análise do efeito da idade-período-coorte de nascimento na mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.

Descrição dos métodos estatísticos aplicados na análise do efeito da idade-período-coorte de nascimento.

Com a tabela de duas entradas que possui as faixas etárias e o período (diagnóstico ou óbito), é possível calcular as coortes de nascimento através da fórmula:

$$k=m-i+j \text{ com } k=1,2,\dots, m+n-1 \quad (1)$$

Onde m é o número total de faixa etária, n é o número total de grupo de períodos, k é o número total de coortes de nascimento, i é a faixa etária específica e j é o período específico.

Os métodos mais antigos sugerem trabalhar com grupos de idade e período do mesmo tamanho, geralmente cinco anos, pois os grupos de tamanho diferentes fazem com o que o cálculo das coortes pela fórmula $k=m-i+j$ com $k=1,2,\dots, m+n-1$ (1) coloquem na mesma coorte indivíduos pertencentes a grupos etários diferentes¹⁻⁴. No entanto, estudo mais recente propõem método de análise estatística no qual é possível ajustar modelos idade-período-coorte com grupos de idade e períodos de tamanho diferentes⁴.

Após a identificação de todos os componentes (A, P e C) podemos analisá-los como um modelo linear generalizado¹⁻³. O modelo assume que o número de casos em cada grupo de idade (A), período (P) segue uma distribuição de Poisson. Neste modelo os efeitos atuam de maneira multiplicativa sobre a taxa. N_{ij} é o número de pessoas-ano no grupo de idade (i), período(j). Dessa maneira, o logaritmo do valor esperado da taxa é uma função linear do efeito da idade, período e da coorte:

$$\ln(E[r_{ij}]) = \ln\left(\frac{\theta_{ij}}{N_{ij}}\right) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k \quad (2)$$

Onde $E[r_{ij}]$ denota a taxa de mortalidade esperada na idade (i) e período (j), θ_{ij} é o número de óbitos na idade(i) e período (j), μ representa a média do efeito, α_i representa o efeito do grupo da idade i, β_j representa o efeito do período j e γ_k o efeito da coorte k^{1-3,5}.

Os modelos APC apresentam dois problemas principais:

- I. As coortes de nascimento formam uma sequência de intervalos sobrepostos¹⁻⁵
- II. A exata relação linear entre os fatores idade, período e coorte de nascimento (APC), gera o *noindentifiability problem*¹⁻⁵.

O *noindentifiability problem* possibilita a obtenção de infinitos modelos de máxima verossimilhança, com diferentes parâmetros e diferentes estimações para os efeitos APC, mas que produzirão a mesma predição para qualquer combinação idade, período e coorte. Impedindo a estimação do modelo completo¹⁻⁵.

A exata relação linear entre os fatores APC surge porque somente uma coorte está relacionada com uma célula da tabela de taxas, então $\kappa = j - i + m$, $\kappa = 1, 2, \dots, m + n - 1$. Possibilitando a obtenção da seguinte equação:

$$\mu = \alpha_i + \beta_j + \gamma_\kappa = \mu = \alpha_i + \beta_j + \gamma_\kappa + \lambda(j - i + m - k) \quad (3)$$

Onde λ representa o *unidentifiable parameter*. Como $(j-i+m-k)$ é igual à zero, λ pode assumir qualquer valor e as predições e os ajustes do modelo completo serão exatamente os mesmos. A interpretação do efeito da idade, período e coorte de nascimento, $\alpha'_i = \alpha_i + \lambda(m-i)$, $\beta'_j = \beta_j + \lambda_j$, $\gamma'_k = \gamma_k - \lambda_k$, respectivamente, dependem do *unidentifiable parameter*. E para estimar os parâmetros do modelo, é necessário realizar uma restrição adicional para cada um dos três fatores A, P e C^{1-3,5}.

As restrições normalmente utilizadas são: igualar o efeito do primeiro grupo de idade, do primeiro período e da primeira coorte de nascimento a zero, equação 4; ou igualar o efeito do primeiro grupo de idade e o último, do primeiro período ao último, e da primeira coorte de nascimento a última (equação 5)^{1-3,5}.

$$\alpha_1 = 0, \beta_1 = 0, \gamma_1 = 0 \quad (4)$$

$$\alpha_1 = \alpha_A, \beta_1 = \beta_P, \gamma_1 = \gamma_{A+P-1} \quad (5)$$

Essas restrições não conseguem solucionar o problema da não identificação do modelo. O qual pode ser solucionado por meio de algum método que permita identificar λ ^{1-3,5}.

Os autores recomendam que antes de determinar λ é necessário representar graficamente os efeitos brutos e verificar se os modelos simples AP, AC são suficientes para explicar os dados¹⁻³.

Também é possível realizar um teste de verossimilhança comparando o modelo completo de três fatores (APC) com os modelos de dois fatores (AC e AP). Caso um dos modelos de dois fatores não apresente pior ajuste do que o modelo com três fatores, opta-se pelo modelo de dois fatores e não teremos o *noindentifiability problem*¹⁻³.

Deve-se considerar que escolher um modelo com dois fatores equivale a aceitar que o terceiro fator não tem nenhum efeito (e que todos os seus coeficientes são iguais a zero), o que no fundo é mais uma forma de eleger arbitrariamente o parâmetro λ ¹⁻⁵.

Vários métodos foram propostos com o intuito de resolver *noindentifiability problem*. Entre eles se destacam: funções de penalização⁶⁻⁷, utilização de registros individuais⁸, funções estimáveis, desvios, curvaturas e drift^{1,3,9}, métodos não paramétricos¹⁰ e modelos autorregressivos¹¹.

Osmond e Gardner⁶ e Decarli e La Vecchia⁷ propuseram um método no qual uma restrição é imposta para que a penalidade da função fosse minimizada. Os outros autores concentraram os seus trabalhos na análise dos efeitos (age, period and cohort) sem impor qualquer restrição para assegurar a identificação do modelo completo^{1,3,9,10-11}.

Holford (1983)¹; Clayton e Schifflers (1987)³; Tango e Kurashima (1987)⁹ limitaram as análises dos efeitos a suas combinações lineares que permanecem constantes com qualquer um dos modelos de três fatores. Nessa abordagem a tendência linear é dividida em dois componentes: o primeiro é o efeito linear da idade e o outro é chamado “*drift*” que é o efeito linear do período e da coorte.

Tarrone e Chu¹⁰ propuseram um método no qual há repartição do efeito da coorte de nascimento e do período. O mesmo baseia-se na comparação das taxas entre indivíduos da mesma faixa etária de um período com o seguinte, ou de uma coorte com a seguinte. A matriz das taxas é reescrita onde as taxas são classificadas como pertencendo a uma coorte de nascimento e período. O número de reduções nas linhas (coortes de nascimentos) e colunas (períodos) é a base para os testes estatísticos.

Robertson e Boyle (1986)⁸ tentaram controlar o *noindentifiability problem* utilizando informações de cada um dos casos, construindo uma tabela com os três fatores: faixa etária, período calendário e as coortes de nascimento. Este método tem a vantagem de ter coortes de nascimento originais que não se sobrepõem as outras. O modelo é ajustado por:

$$\ln(E[r_{ij}]) = \ln\left(\frac{\theta_{ij}}{N_{ij}}\right) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k \quad (6)$$

Onde $i=1,\dots,A$; $j=1,\dots, P$; $k=A-i+j$, para as coortes mais velhas e $k=A-i+j+1$ para as coortes mais novas. Há duas coortes relacionadas com cada combinação (i,j) , desta maneira a relação linear entre os parâmetros desaparece e os parâmetros do modelo completo podem ser estimados por meio de modelos lineares generalizados⁸. O modelo completo (APC) gerado por esse método geralmente não promove um bom ajuste dos dados, pois subestima o efeito da idade dentro das coortes mais jovens e superestima o efeito da mesma nas coortes mais velhas^{5,8}.

A abordagem sugerida por Lee e Lin¹¹ considera o efeito da coorte sendo um processo estocástico. Os autores argumentam que usualmente há uma dependência entre as coortes que podem ser modeladas por um processo autoregressivo. Os parâmetros do modelo são obtidos por máxima verossimilhança e a probabilidade tem duas porções. A primeira é uma Poisson e a segunda probabilidade para os parâmetros é um processo autorregressivo.

No presente artigo discutiremos com maiores detalhes, e apresentaremos exemplos práticos para as seguintes abordagens: funções de penalização, funções estimáveis e os métodos não paramétricos.

1. Funções de penalização

Osmond e Gardner⁶, Decarli e La Vecchia⁷ sugerem a resolução do *noindentifiability problem* por meio de uma restrição que minimize a função de penalização. Esta função mede a distância, no espaço de parâmetros, entre cada um dos três modelos de dois fatores (AP, AC, PC) e o modelo de três fatores (APC). Todos os modelos são estimados por mínimos quadrados ponderados. A identificação da restrição é obtida escolhendo o modelo no qual o conjunto de suas estimativas minimize esta distância. Osmond e Gardner⁶ demonstraram que:

$$\begin{aligned} \mu' &= \mu \\ \alpha'_i &= \alpha_i + \lambda(m-i) \quad i=1,\dots,A \\ \beta'_j &= \beta_j + \lambda_j \quad j=1,\dots,P \end{aligned} \quad (7)$$

$$\gamma'_k = \gamma_k - \lambda_k \quad k=1, \dots, A+P-1$$

Onde $k=m-i+j$, e mostra que os parâmetros, μ' , α'_i , β'_j , γ'_k geram os mesmos valores do ajuste como μ , α , β , γ , como consequência da relação linear existente entre esses fatores. Então há infinitas soluções para o modelo de três fatores, cada um indexado por λ^{6-7} .

Definindo $\theta^T(\lambda) = (\mu, \alpha^T, \beta^T, \gamma^T)$ como o vetor de parâmetros do modelo completo (APC) de extensão $2(m+n)-3$ que depende de λ . O vetor dos parâmetros do modelo AP é denotado (definido) por θ_C (que é $\theta(\lambda)$ com $\gamma = 0$); θ_P é definido da mesma maneira, mas θ_A tem o efeito da idade baseado na média das taxas específicas da idade. Destaca-se que θ_A , θ_P e θ_C são vetores de tamanho $2(m+n)-3$, e que R_A , R_P e R_C são a média residual da soma dos quadrados do modelo com dois fatores. A função de penalização é:

$$g(\lambda) = \frac{\|\theta_A - \theta(\lambda)\|^2}{R_A} + \frac{\|\theta_P - \theta(\lambda)\|^2}{R_P} + \frac{\|\theta_C - \theta(\lambda)\|^2}{R_C}$$

Onde $\|\theta_1 - \theta_2\|^2 = [(\theta_1 - \theta_2)^T (\theta_1 - \theta_2)]$ é o quadrado da distância Euclidiana entre dois conjunto de estimativas dos parâmetros, e λ representa o parâmetro de não identificação, sendo estimado pela minimização de $g(\lambda)^{6-7,12}$.

Decarli e La Vecchia⁷ propõem uma solução similar usando a regressão de Poisson. A única diferença entre o primeiro método e o segundo: é que a diferença da média residual da soma dos quadrados é substituída pela *deviance* residual do modelo dividida pelos graus de liberdade^{6-7,12}.

Existe uma pequena diferença entre essas duas abordagens. Dessa maneira, neste estudo serão apresentados apenas os resultados do método de Decarli e La Vecchia⁷. Salienta-se que os dois métodos realizam o mesmo tipo de restrição.

A grande desvantagem no emprego dessa abordagem reside no fato dos pesos utilizados para a minimização da função de penalidade não dependerem das características biológicas da doença. As coortes de nascimento recebem maior peso, do que a idade e o período, pelo simples fato de haver mais coortes de nascimento do que os outros fatores na tabela das taxas. Além disso, o uso de $1/\text{erro quadrático médio}$ como um peso para o modelo de dois fatores correspondente, não pode ser especificado a priori^{2,5,13}.

O maior peso é atribuído ao modelo com o menor erro quadrático médio, contudo este depende da distribuição etária da população em estudo, que é usualmente afetado por outros fatores que não a doença em questão. Duas populações podem ter taxas de incidência por idade idênticas, mas diferentes distribuições etárias populacionais. Tal realidade pode alterar o erro quadrático médio, conduzindo a diferentes conjuntos de estimativas. Essas restrições também dependem dos resultados dos ajustes dos vários subconjuntos de modelos, alguns dos quais são suscetíveis a gerar pobres ajustes para os dados. Não está claro que um modelo com pobre ajuste pode não fornecer informação útil para as estimativas dos parâmetros. Por fim, as restrições são tão complicadas que é difícil entender o que está sendo alcançado com sua aplicação, mesmo para o pesquisador com mais experiência e mais dedicado².

2. Funções estimáveis

As funções estimáveis consistem em limitar a análise dos efeitos, as suas combinações lineares, que permanecem constantes com quaisquer modelos de três fatores. Para identificar essas funções não é necessário realizar restrição arbitrária para estimar os parâmetros¹⁻³. Nesta abordagem, estimam-se os parâmetros ajustando o modelo completo APC, e em seguida as estimativas são transformadas em desvios e curvaturas.

Holford (1983)¹ concentrou os seus trabalhos nesse método. E propôs duas estimativas que resumem o efeito linear da idade, do período e da coorte, e dos parâmetros associados com os desvios da linearidade de cada um desses fatores.

Se α_L, β_L e γ_L representam os componentes lineares da idade, período e coorte, respectivamente, então qualquer combinação linear destes de forma: $\alpha_L + \beta_L, \alpha_L + \gamma_L$ ou $\beta_L + \gamma_L$, onde α_L, β_L e γ_L são constantes e estimáveis. Assim, os desvios da linearidade, que são medidas da curvatura, são estimáveis, e permitem interpretar a forma da curvatura do efeito e identificar em qual momento houve mudanças importantes na tendência. Entretanto não permite uma interpretação em termos de risco relativo, sua principal limitação encontra-se no fato de estarem desprovidas da tendência linear dificultando sua interpretação^{2, 13}.

Clayton e Shiffers (1987)³ utilizaram a metodologia proposta por Holford (1983)¹ para sugerirem a separação dos componentes lineares estimáveis. Um é o efeito linear da idade, longitudinal ($\alpha_L + \gamma_L$) e transversal ($\alpha_L + \beta_L$), e o outro é chamado “*drift*”

$(\beta_L + \gamma_L)$. A lógica desta abordagem é assumir que a idade é o fator dominante, sendo natural atribuir um dos componentes lineares a esse fator. Tendo feito isto, o efeito linear do período e da coorte são unidos e conhecidos como “linear *drift*”. Eles também sugerem que somente as curvaturas dos efeitos dos três fatores sejam apresentadas quando lidamos com o modelo completo (APC).

Há dois parâmetros a menos em Clayton & Shiffers³ (1987) para cada fator quando comparado com Holford (1983)¹. Estes representam o número máximo de parâmetros que podem ser estimados livres de efeito “*drift*”. Os parâmetros de Holford representam desvios da linearidade e não são independentes um dos outros. Tanto a abordagem de Clayton e Shiffers (1987)³ quanto a de Holford (1983)¹ apresentam o mesmo número de estimativas para cada fator. As curvaturas locais não são influenciadas por curvaturas de intervalos distantes, contudo estão correlacionadas com curvaturas de intervalos adjacentes, assim como estimam efeitos em comum^{5,13}.

No presente estudo, os cálculos das funções estimáveis e das funções de penalização foram implementados no R versão 2.7.2, utilizando as funções desenvolvidas por González et.al¹².

3. Métodos não paramétricos

O método não paramétrico foi proposto por Tarrone & Chu⁹ com o objetivo de separar o efeito do período do efeito da coorte de nascimento. O mesmo baseia-se na comparação das taxas entre indivíduos do mesmo grupo de idade de um período de tempo com o próximo e de uma coorte com a próxima. Sob a hipótese nula de que as taxas das doenças permanecem constantes ao longo dos períodos e coortes de nascimento, então a probabilidade de redução nas taxas é 0,5. A comparação das taxas das doenças dentro dos grupos etários é a fundamentação dos métodos não paramétricos, porque as taxas específicas (incidência/mortalidade) por idade permanecerão constantes na ausência de mudança secular no risco das doenças. A distribuição do número de reduções pode ser enumerada e conduz a um teste não paramétrico^{5,10,14-15}.

Esse método não é ajustado como um modelo linear generalizado como os outros métodos citados acima. E não requerer especificação formal do modelo, baseia-se em distribuições que identificam variações na inclinação da tendência linear do risco (de adoecer/morrer) em sucessivas coortes. Assim como, aponta situações em que a

tendência na coorte de nascimento aparente pode ser explicada pela idade agindo como um efeito modificador na tendência do período¹⁴ Nesta abordagem, a tabela de taxas $m \times n$ é reescrita como $(m+n-1) \times n$, onde as taxas são classificadas por período e coorte de nascimento. As mudanças nas taxas do mesmo grupo etário serão avaliadas pela comparação r_{ij} com $r_{(i+1)(j+1)}$. Considera-se 0 (zero) quando houve aumento nas taxas e 1 (um) caso haja redução nas taxas. Cada linha será a comparação da coorte κ com a coorte $(\kappa + 1)$, e cada coluna uma comparação do período j com o período $(j+1)$, ambos entre indivíduos do mesmo grupo etário^{5, 14-15}.

O número de diminuições nas colunas é registrado. Se as taxas não mudam sistematicamente com o período, então a probabilidade de redução é 0,5. O número de comparações nas colunas da matriz é igual ao número de grupos etários (n). Dessa maneira, o número de reduções das taxas nas colunas segue uma distribuição binomial, pois as comparações dos diferentes grupos etários são independentes. E dentro de uma linha há 1 e $(m-1)$ comparações que podem ser feitas entre coortes adjacentes. As coortes são combinadas em blocos de três, de modo a obter o maior número de comparações. A estatística Z pode ser calculada e o “valor de p ” pode ser obtido por uma aproximação com a distribuição normal, contudo apresenta menor poder quando existem menos comparações^{5, 14}.

Esse método tem baixa eficiência nas situações nas quais as taxas específicas por idade das doenças apresentam pouca variação em todo o período de estudo. Dessa maneira, a matriz de mudanças coorte-período será composta quase que inteiramente por zeros. Gerando pouca variação das somas das linhas (ou somas das colunas) da matriz coorte- período. Além disso, esse método tem um poder limitado em pequenas tabelas, pois há poucas comparações entre os períodos e coortes de nascimento^{10, 14}.

Verifica-se ausência do efeito do período quando os valores de Z obtidos pelas comparações de períodos são próximos de zero, podendo afirmar a existência do efeito da coorte de nascimento. Da mesma maneira, podemos dizer que há o efeito do período quando os valores de Z para as comparações das coortes são próximos à zero. É importante salientar que quando há o efeito período e o efeito coorte não podemos separar um do outro⁵.

Para o cálculo do efeito do período e da coorte de nascimento, um por um, o valor esperado (média) é igual ao número de comparações multiplicado pela

probabilidade de aumento ou diminuição (p ou q). A variância é considerada como o número de comparações (n) multiplicado pela probabilidade de redução observada (p) e probabilidade de aumento (q), ambos (redução e aumento), sob a hipótese nula, que é, $\text{variância} = n \times p \times q$. O desvio-padrão é a raiz quadrada da variância. O valor da estatística Z é igual ao valor observado menos o valor esperado sob a hipótese nula (de uniformidade da tendência valor de $p=0,5$), dividida pelo desvio-padrão. Nesse estudo o valor observado foi considerado o número de diminuições nas comparações dos períodos e coortes¹⁴.

O cálculo da variância e do desvio padrão, nas coortes em bloco de três, é modificado, contudo o cálculo do valor da estatística Z e do valor de p permanece o mesmo. A variância é calculada para cada linha e o seu valor é dado por: $\text{Variância} = (\text{número de comparações} + 2) / 12$ ¹⁴.

Realizou-se também a correção de continuidade descrita por Tarrone e Chu (2000)¹⁴, o valor esperado é subtraído do valor observado, e 0,5 é subtraído do valor resultante absoluto, antes da divisão pelo desvio-padrão. Com o objetivo de obter o valor Z aproximado da distribuição binomial discreta. O valor de p referente ao valor de Z corrigido também foi obtido¹⁴.

Salienta-se que o tamanho dos blocos das coortes de nascimento utilizada nas análises não paramétricas é muito importante. Se o tamanho dos blocos é muito pequeno, pode gerar problemas com as múltiplas comparações. No entanto, se o tamanho for muito largo, pode obscurecer importantes tendências¹⁰.

EXEMPLO PRÁTICO

Serão apresentados exemplos para ilustrar os métodos citados anteriormente. As análises das tendências lineares e as curvaturas segundo o método de Holford¹⁻², os valores da estatística Z do método proposto por Tarrone e Chu^{9,14} e os parâmetros obtidos mediante as funções de penalização⁸ serão ilustrados graficamente. Esses últimos podem ser interpretados como uma modificação dos parâmetros estimados mediante o modelo completo (APC), no qual cada um dos fatores é corrigido, considerando a relação linear entre eles mediante o parâmetro de *noindentifiability problem* λ ¹².

Os dados de mortalidade por câncer do colo do útero, corpo do útero e útero porção não especificada foram extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade

(SIM/DATASUS), após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (Parecer nº 260/11). Foram analisados os registros de óbitos referentes ao período de 1980 a 2009, para mulheres com idade igual ou superior a 30 anos no estado de Minas Gerais. Destaca-se que os dados apresentados, representam a soma dos registros classificados como câncer do colo do útero e câncer do útero de porção não especificada. As informações demográficas foram obtidas no site do DATASUS em 18 de abril de 2012. Já os dados demográficos para os anos intercensitários foram estimados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Na análise das funções estimáveis e funções de penalização os registros foram agrupados em intervalos de cinco anos tanto para faixa etária (30-34 a 75 e mais anos), totalizando 10 grupos etários, quanto para período (1980-1984 a 2005-2009), totalizando 6 períodos e 15 coortes de nascimento. E para a análise dos métodos não paramétricos os mesmos foram compilados em períodos e faixas etárias em intervalos de 2 em 2 anos obtendo-se um grande número de comparações. Totalizando 25 faixas etárias, 15 períodos e 38 coortes de nascimento.

RESULTADOS

Na figura 1 A, verifica-se redução progressiva nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero em todas as faixas etárias, sendo essa queda mais expressiva a partir do período de 1995-1999, exceto para a faixa etária de 30-34 anos, que apresentou taxas crescentes a partir de 2002, no entanto essas taxas foram inferiores às apresentadas na década de 1980 (Figura 1A). As faixas etárias mais jovens, a partir dos 40-44 anos, apresentaram as menores taxas de mortalidade, sendo essas inferiores a 10,0 óbitos por 100.000 mulheres a partir de 1995-1999, sendo essa redução progressiva até o período de 2005-2009. As faixas etárias a partir de 60-64 anos até 75 e mais anos apresentaram redução menos expressiva na mortalidade, pois mantiveram taxas superiores a 20,0 óbitos/100.000 mulheres no período de 2005-2009.

A análise da mortalidade nas coortes de nascimento evidencia maiores taxas de mortalidade nas mulheres nascidas entre 1900 a 1940, sendo estas superiores a 20,0 óbitos por 100.000 mulheres nas faixas etárias até 50-54 anos. Dentro de cada coorte de nascimento, verifica-se redução nas taxas de mortalidade para as faixas etárias mais jovens, sendo estas menores que 10,0 óbitos por 100.000, nas mulheres nascidas a partir da década de 1950 e faixa etária de 40-44 anos. (Figura 1B).

A Tabela 1 mostra as mudanças na *deviance* na construção sequencial dos modelos APC e o valor do critério de informação de Akaike (AIC). Ambos os modelos idade-coorte (AIC=544,43) e idade-período (AIC=562,06) apresentam melhor ajuste aos dados do que o modelo apenas com a idade (AIC=1080,00). O modelo completo (AIC=532,05) se ajustou melhor aos dados do que o modelo com os dois fatores. E o modelo AC se ajustou melhor aos dados do que o modelo AP, salienta-se que aquele modelo tem como hipótese nula a não influência do efeito do período nas taxas de mortalidade.

Na Figura 2, observam-se as curvaturas (desvios) de Holford (1983)¹, juntamente com os parâmetros das coortes de nascimentos corrigidos pelo método de Decarli e La Vecchia (1987)⁷ e os parâmetros das coortes sem correção (assumindo os parâmetros do período igual a zero). E à direita da figura o efeito do período.

Na análise do efeito da coorte de nascimento tendo os parâmetros corrigidos pelo método de Decarli e La Vecchia (1987)⁷, observou-se redução progressiva no risco de morte por câncer do colo do útero nas mulheres nascidas a partir da coorte de 1910-1914. O RR (risco relativo) tornou-se menor que 1 nas coortes de nascimento a partir de 1935-1939. Enquanto que, na análise das curvaturas (desvios) de Holford (1983)¹ verifica-se redução no RR nas mulheres nascidas entre 1920-1924, havendo aumento nas coortes subsequentes até 1940-1944, momento no qual houve uma redução progressiva no risco de morte por essa neoplasia, sendo que esse tornou-se menor que 1 para as mulheres nascidas a partir da década de 1950 (Figura 2).

Os resultados apresentados pelos parâmetros do efeito coorte exclusivo, sem a correção pelo método proposto por Decarli e La Vecchia (1987)⁷, diferencia-se dos citados anteriormente. Os mesmos apresentam maior instabilidade, houve redução no risco de morte nas coortes de 1920-1924, após esse momento verifica-se aumento no RR nas coortes subsequentes. Entre 1945-1949 o risco de morrer por essa neoplasia tornou-se menor do que um, permanecendo assim até 1975-1979 período no qual há aumento no risco de morte (RR=1,05) (Figura 2).

Na análise do efeito do período tanto pelas curvaturas de Holford (1983)¹ quanto pelos parâmetros do efeito do período corrigidos pelo método de Decarli e La Vecchia (1987)⁸, observa-se redução no risco de morte por essa neoplasia a partir do período de 2000-2004 (RR≤1) (Figura 2). Enquanto que, os resultados apresentados pelos parâmetros do efeito período exclusivo, sem a correção pelo método proposto por

Decarli e La Vecchia (1987) ⁸, apresenta redução progressiva no risco de morrer por câncer do colo do útero desde o período de 1985-1989, sendo o valor da RR sempre menor 1 (Figura 2).

Na análise dos efeitos de coorte e período pelo método não paramétrico, proposto por Tarrone e Chu^{9,14}, comparou-se as taxas de mortalidade por coorte de nascimento e período de óbito, em mulheres da mesma faixa etária. A faixa etária mais velha foi de 78-79 anos e a mais jovem de 30-31 anos. Verificou-se redução nas taxas menor do que a esperada nas coortes de 1921-1924 ($Z=-2,11$). E redução maior que a esperada nas coortes de 1915-1918 ($Z=2,12$) e 1929-1932 ($Z=2,14$) (Figura 3).

A análise em bloco de três coortes, da mortalidade por câncer do colo do útero, evidenciou redução menor do que a esperada nas mulheres nascidas nas coortes de nascimento de 1901-1908 ($Z=-1,96$) e 1921-1928 ($Z=-2,33$). Ao passo que, verificou-se redução maior que a esperada nas coortes de 1913-1920 ($Z=1,99$), 1927-1934 ($Z=3,16$), 1929-1936 ($Z=3,16$), 1939-1946 ($Z=2,53$), 1941-1948 ($Z=2,53$), 1951-1958 ($Z=2,53$), 1958-1966 ($Z=3,00$), 1958-1966 ($Z=1,99$), 1963-1970 ($Z=2,24$), 1965-1972 ($Z=2,40$) e 1972-1982 ($Z=2,45$).

Em relação aos períodos, observou-se maior redução que a esperada nos períodos de 2000-2001 ($Z=3,00$) e 2008-2009 ($Z=2,2$) (Figura 4). Realizou-se a correção da continuidade tanto para os períodos quanto para as coortes de nascimento. Contudo, serão discutidos apenas os valores de Z não corrigidos, por tratar-se de uma análise exploratória na qual é mais importante verificar o afastamento do zero para o valor da estatística, como indicador de tendência¹⁴.

DISCUSSÃO

Os achados dos três métodos aplicados evidenciaram redução mais expressiva nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero nas coortes de nascimento após a década de 1930. Na metodologia das funções de penalização observou-se efeito protetor para as mulheres nascidas entre 1935-1939. Enquanto que, no método das funções estimáveis o efeito protetor foi verificado nas mulheres nascidas a partir da década de 1950. E nos métodos não paramétricos, 60% das reduções nas taxas maior que a esperada ocorreu após a década de 1940.

É possível que as mulheres nascidas após a década de 1930, possam ter sofrido influência das medidas de prevenção do câncer do colo do útero que foram iniciadas no

país na década de 1940. As quais foram atividades pioneiras de profissionais que trouxeram a prática da citologia e da colposcopia para o Brasil¹⁶.

Ressalta-se que o efeito de proteção observado nas mulheres nascidas após a década de 1950, verificado nas três metodologias, pode estar relacionado ao efeito do período. O qual se deve a intensificação do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero, esse programa foi implantado no final da década de 1990¹⁵⁻¹⁷. Tal hipótese corroborada pelos resultados apresentados nas curvas do efeito coorte exclusivo e período exclusivo. Porque com a ausência de efeito do período evidenciou-se aumento no risco de morte por essa neoplasia na coorte de 1975-1979, mulheres que estão submetidas à maior exposição aos fatores de risco para essa neoplasia devido à revolução sexual ocorrida na década de 1960. E na ausência do efeito da coorte de nascimento verificou-se efeito protetor para o câncer do colo do útero a partir do período de 1985-1989, sendo essa redução progressiva.

Os resultados acima apontam para importância, da implantação de medidas de rastreamento (efeito do período), na redução das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, inclusive nas mulheres com maior exposição aos fatores de risco para essa neoplasia. E o possível aumento do risco de infecção pelo vírus HPV não teve maior repercussão na mortalidade em função da existência de uma medida de proteção efetiva^{15, 17-20}.

Os modelos APC analisados de acordo com o método de Decarli e LaVecchia (1987)⁷ sugerem que os modelos idade-coorte se ajustam melhor aos dados do que os modelos idade-período. Esse resultado indica que o efeito do período não influencia a evolução das taxas de mortalidade. O presente resultado não condiz com os achados das outras metodologias empregadas e da análise do RR por coorte de nascimento e período (Figura 2). Por isso não é recomendado empregar os métodos de função de penalização de maneira isolada, pois estes tendem a atribuir maior peso as coortes de nascimento. Pelo simples fato de haver mais coortes de nascimento do que os outros fatores na tabela das taxas de duas entradas^{2,5,12}.

A utilização das funções estimáveis é indicada por vários autores, pois para identificar essas funções (combinações lineares dos efeitos) não se aplicam restrições arbitrárias, um dos grandes problemas do método baseado em funções de penalização, conforme citado anteriormente na descrição dos métodos^{1-3,5,12-13}.

A abordagem não paramétrica pode ser utilizada como complemento aos métodos paramétricos (*log-linear* - regressão de Poisson) quer na fase inicial de construção de modelos, ou na fase de interpretação dos resultados. Os autores mostraram que aquele método pode detectar mudanças na inclinação da tendência do risco das doenças nas coortes de nascimento, além de permitir investigar a presença de interação entre idade e período. Quando inferências podem ser feitas com os métodos não paramétricos, elas têm a vantagem de não necessitarem suposição sobre a distribuição da variável resposta^{10,14}.

Os modelos APC ainda estão em desenvolvimento e seguem sem apresentar uma solução definitiva. No entanto, é necessário avaliar o efeito da coorte de nascimento na evolução das taxas, sendo assim a análise dos efeitos APC devem ser realizadas não utilizando o método de função de penalização de maneira isolada^{2, 5,12-13}.

REFERÊNCIAS

1. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics*.1983; 39(1):311-324.
2. Holford TR. Undestanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Publ Health*. 1991;12(1): 425-57.
3. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates I: Age-period and Age-Cohort models. *Statistics in medicine*. 1987; 6 (1): 468-481.
4. Holford TR. Approaches to fitting age-period-cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med*. 2006;26(1):3018-45.
5. Robertson B, Gandini S, Boyle P. Age period-cohort models: a comparative study of available methodologies. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(6):569-83.
6. Osmond C and Gardner MJ. Age, period and cohort models applied to cancer mortality rates. *Statisticis in Medicine*.1982; 1: 245-259.
7. Decarli A, La Vecchia C. Age, period and cohort models: A review of knowledge and implementation in GLIM. *Rev Stat App*.1987; 20:397-410.
8. Robertson C, Boyle P. Age, period and cohort models. The use individuals records. *Stat Med*.1986; 5:527-538.
9. Tango T, Kurashima S. Age, Period and Cohort analysis of trends in mortality from major disease in Japan, 1995 to 1979: peculiarity of the cohort born in the early Showa Era. *Stat Med*. 1987;6:709-726.
10. Tarrone RE, Chu KC. Implications of birth cohort patterns in interpreting trends in breast cancer rates.*J Natl Cancer Inst*.1992;84(18):1402-1410.
11. Lee WC, Lin RS. Autoregressive Age-period-cohort models. *Stat Med*. 1996: 15: 273-281.
12. González JR, Llorca FL, Moreno V. Algunos aspectos metodológicos sobre los modelos edad-período-cohorte. Aplicación a las tendências de mortalidad por câncer.*Gac Sanit* .2002; 16(3):267-73.
13. Robertson C, Boyle P. Age period-cohort analysis of chronic disease rates I: Modelling approach. *Statist Med*.1998;17(1):1305-1323.
14. Tarrone RE, Chu KC. Nonparametric evaluation of birth cohort trends in disease rates. *Journal Epidemiol and Biostatistics*.2000;5(3):177-191.

15. Alves CMM, Bastos RR, Guerra MR. Mortality due to cancer of the uterine cervix in the state of Minas Gerais, Brazil, 1980-2005: period and cohort analysis. *Cad Saúde Pública*. 2010; 26(7):1446-56.
16. Teixeira AL, Löwy I. Imperfect tools for a difficult job: Colposcopy, “colpocytogy” and screening for cervical cancer in Brazil. *Soc Studies of Science*. 2011; 41(4):586-608.
17. Meira KC, Ferreira AA, 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 Colet.*, 2012, Rio de Janeiro, 20 (3): 381-8.
18. Sasiene P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trend with an age, period and cohort model. *BMJ*. 1999;318(1): 1244-1245.
19. Llorca J, Prieto M D, Delgado-Rodriguez M. Increase in cervical cancer mortality in Spain 1951-1991. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(1):408-411.
20. Li H, J S, Xu H, Thomas B. The decline in the mortality rates of cervical cancer and plausible explanation in Shandong, China. *Int Journ Epidemiol*. 2000; 29: 398-404.

Tabela 1. Ajustes para os modelos do efeito *age-period-cohort* para a mortalidade por câncer do colo do útero, no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009, segundo o método proposto por Decarli & La Vecchia.

Modelo	GL	Deviance residual	AIC	Valor de P
A	50	628,91	1080,00	
AP	45	90,94	562,06	0,005
AC	36	65,28	544,43	<0,0001
APC	32	45,04	532,05	<0,0001

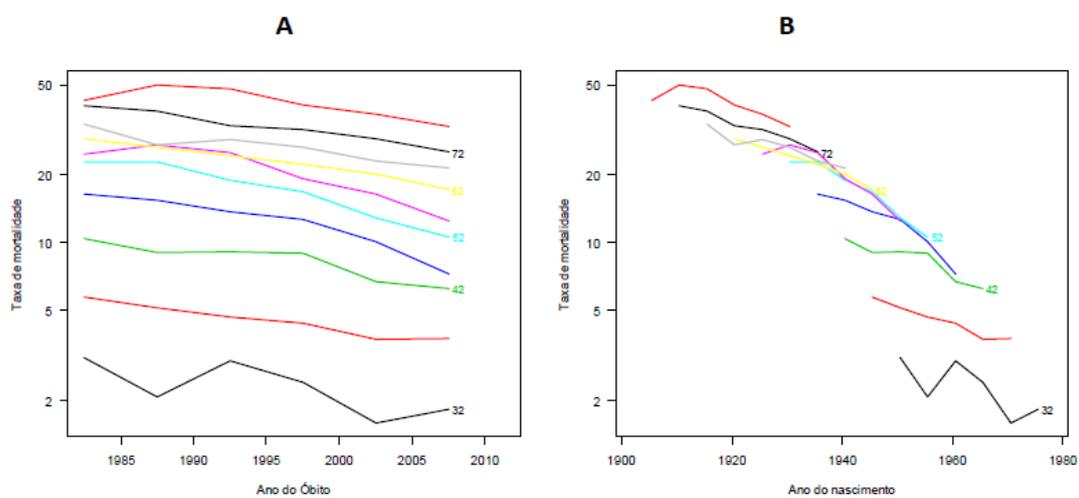


Figura 1. A) Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, período óbito por idade, no estado de Minas Gerais, 1980 a 2009. **B)** Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, coorte de nascimento por idade, no estado de Minas Gerais, 1980 a 2009.

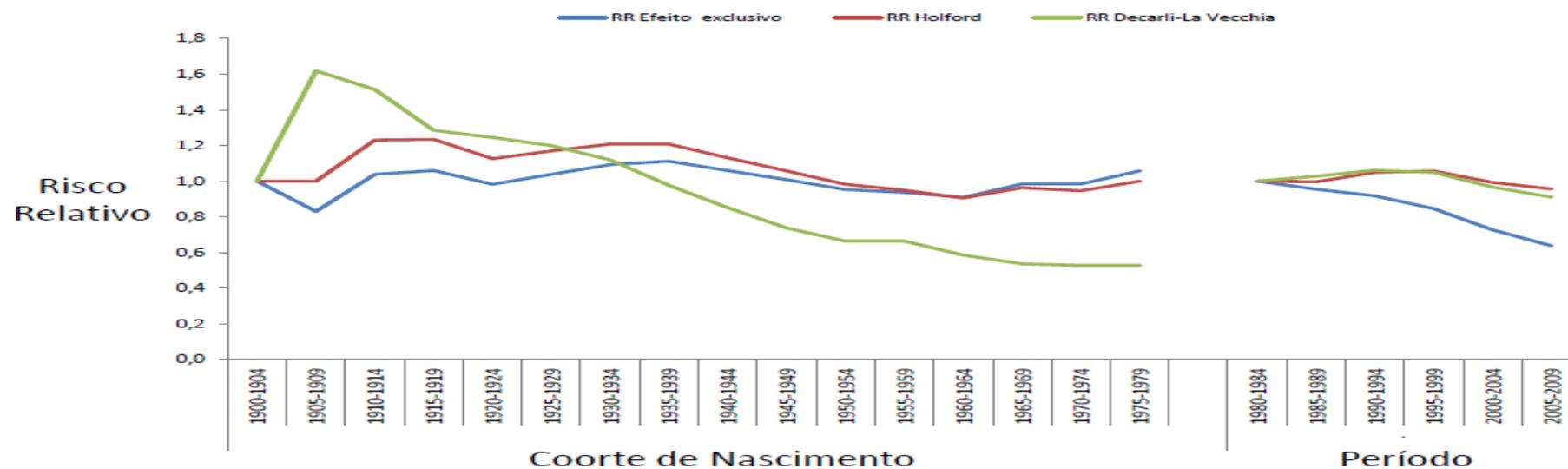


Figura 2. Estimação dos efeitos período e coorte de nascimento segundo o modelo de Decarli e La Vecchia ⁷, do efeito linear exclusivo e das curvaturas segundo o método de Holford¹.

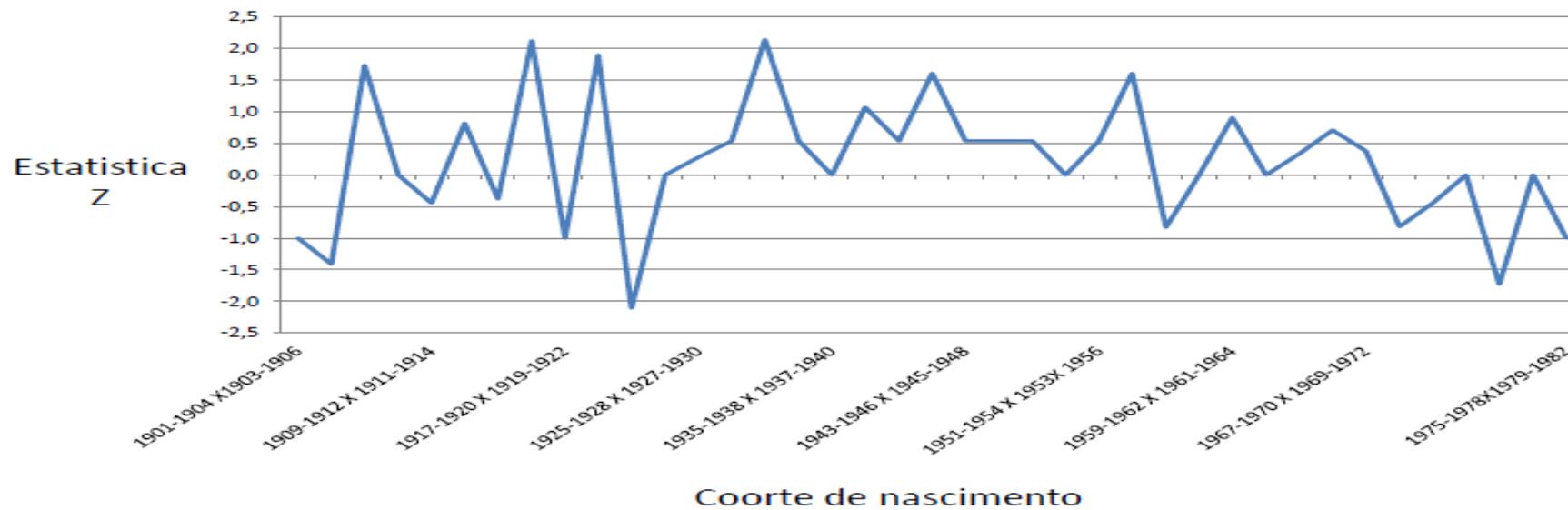


Figura 3. Valores da estatística Z na comparação entre coortes de nascimento pela metodologia de Tarrone e Chu, mortalidade por câncer do colo do útero, idade de 30 a 79 anos, período de 1980 a 2009, coorte de 1901-1982, para o Estado de Minas Gerais

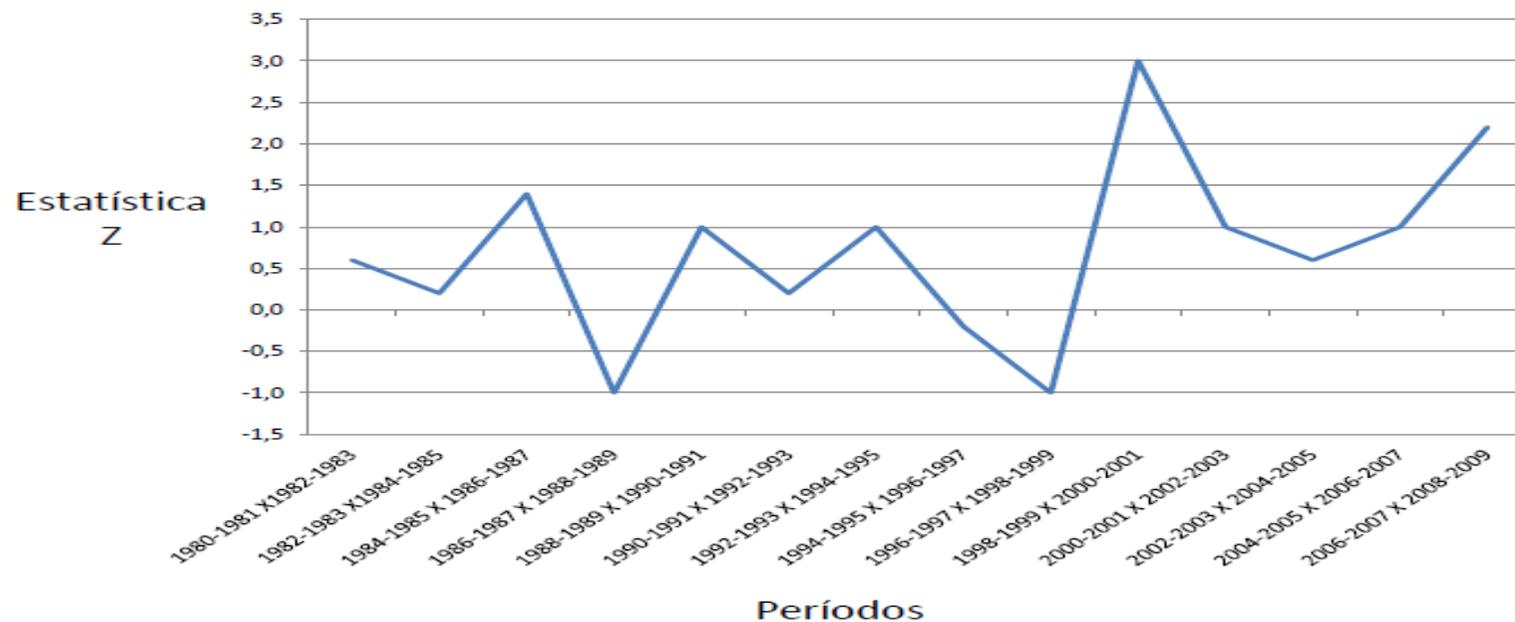


Figura 4. Valores da estatística Z na comparação entre os períodos pela metodologia de Tarrone e Chu, mortalidade por câncer do colo do útero, idade de 30 a 79 anos, período de 1980 a 2009, coorte de 1901-1982, para o Estado de Minas Gerai

6.1 Efeito idade -período-coorte na mortalidade por câncer do colo uterino em duas cidades brasileiras

Age-Period-cohort effect on mortality from cervical cancer in two brasilian cities.

Mortalidade por câncer do colo do útero: efeito APC

Karina Cardoso Meira¹, Gulnar Azevedo e Silva², Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva³, Joaquim Gonçalves Valente³

Trabalho realizado na Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹ Enfermeira; Mestre em Ciências e Doutoranda em Epidemiologia pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ), Tecnologista Júnior da área de Oncologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS) – Rio de Janeiro, (RJ), Brasil

² Pesquisadora do Departamento de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS-UERJ)

³ Pesquisador do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos da ENSP/FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Karina Cardoso Meira – Rua General Roca 440, apto 415 – CEP: 20521-070 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: cardosomeira@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Artigo aprovado para publicação para a Revista de Saúde Pública em 21/08/2012

RESUMO

OBJETIVO: Estimar o efeito da idade, período e coorte de nascimento na mortalidade por câncer do colo do útero.

MÉTODOS: Foram analisados dados de mortalidade por câncer do colo do útero em mulheres ≥ 30 anos nos municípios do Rio de Janeiro, RJ, e São Paulo, SP, de 1980 a 2009. Os dados foram extraídos do Sistema de Informação Sobre Mortalidade. A variação percentual anual estimada foi calculada para os períodos de 1980-1994 e 1995-2009. O efeito da idade, período e coorte de nascimento foi calculado pelo modelo de regressão de Poisson, utilizando funções estimáveis: desvios, curvaturas e *drift*, por meio da biblioteca Epi do programa estatístico R versão 2.7.2.

RESULTADOS: A taxa de mortalidade média do período por 100.000 mulheres foi 15,90 no Rio de Janeiro e 15,87 em São Paulo. Houve redução significativa na mortalidade por câncer do colo do útero nos dois períodos: no Rio de Janeiro, -1,20% (IC95% -2,20;-0,09) e -1,46% (IC95% -2,30;-0,61), e em São Paulo, -2,58% (IC95% -3,41;-1,76) e -3,30% (IC95% -4,30;-2,29). A análise da curvatura dos efeitos indicou tendência de redução do risco de morte nas sucessivas coortes ($RR < 1$ nas mulheres nascidas após a década de 1960). Observou-se redução acentuada no risco relativo (RR) a partir dos anos 2000.

CONCLUSÕES: O estudo evidenciou efeito de período na redução das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero no período analisado, tendo em vista que houve efeito de proteção ($RR < 1$) a partir dos anos 2000 e nas mulheres nascidas após a década de 1960.

DESCRITORES: Neoplasias do Colo do Útero, mortalidade. Efeito de Coortes. Efeito Período. Efeito Idade. Modelos Logísticos.

DESCRIPTORES (espanhol): Neoplasias del Cuello Uterino, mortalidad. Efecto de Cohortes. Efecto Periodo. Efecto Edad. Modelos Logísticos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To estimate the effect of age, period and birth cohort on mortality from cancer of the cervix.

METHODS: Mortality data for cervical cancer in women aged over 30, between 1980 and 2009, for the municipalities of Rio de Janeiro and São Paulo, Southeastern Brazil, were extracted from the Mortality Information System. The estimated annual percentage change was calculated for the periods 1980-1994 and 1995-2009. Age, period and cohort effects were assessed employing the Poisson regression model, using estimated functions, deviations, curvatures and drift through the library Epi statistical program R version 2.7.2.

RESULTS: The average mortality rate per 100,000 women for the period in Rio de Janeiro was 15.90 and 15.87 in São Paulo. There was a significant reduction in mortality from cervical cancer in the two periods (1980-1994 and 1995-2009) in both Rio de Janeiro, -1.20% (95%CI -2.20;-0.09) -1.46% (95%CI -2.30;0.61) and in São Paulo, -2.58% (95%CI -3.41;1.76) and -3.30% (95%CI -4.30;2.29). The analysis of effects of curvature indicated reduction in deaths in successive cohorts ($RR < 1$ in women born after the 1960s). There was marked reduction in relative risk (RR) from the 2000s onwards.

CONCLUSIONS: The study showed that, in the time period analyzed, the period had an effect on the reduction in mortality rates for cervical cancer, bearing in mind that there was a protective effect ($RR < 1$) from the year 2000 onwards and in women born after the 1960s.

DESCRIPTORS: Uterine Cervical Neoplasms, mortality. Cohort Effect. Period Effect. Age Effect. Logistic Models.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é uma neoplasia prevenível. Trata-se de uma afecção com história natural bem conhecida, etapas bem definidas e progressão lenta das suas lesões. Tais características permitem sua detecção em fase incipiente e curável por meio do exame de rastreamento Papanicolaou. Vacinas profiláticas para infecção pelo vírus HPV, causa necessária para o desenvolvimento dessa neoplasia, foram colocadas à disposição na última década.^{12,17,19}

Embora haja medidas de prevenção e detecção precoce, o câncer do colo do útero é a terceira causa de câncer mais incidente nas mulheres e a quarta causa de mortalidade no mundo. É a quarta causa de mortalidade no Brasil, assumindo a segunda posição nas regiões menos desenvolvidas.^{3,9,14,18}

As primeiras medidas de prevenção para essa neoplasia no País utilizando o Papanicolaou como método de rastreamento ocorreram no estado de São Paulo na segunda metade da década de 1980. Foram implantados laboratórios públicos de citopatologia e organizadas referências em municípios ou regiões do estado para assistirem os casos positivos ou suspeitos.²¹ Ações de rastreamento do câncer do colo do útero foram inseridas de forma incipiente no Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher do Ministério da Saúde (PAISM) nessa mesma década. Essas ações de prevenção foram expandidas para todo o País em 1998 com o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero (PNCCC), conhecido como Viva-Mulher.^{13,20,21}

Análises da tendência de mortalidade por esse tipo de câncer mostram redução nas últimas três décadas.¹⁸ Contudo, essas análises foram realizadas por meio de taxas resumidas por idade e período do óbito, sem considerar o efeito da coorte de nascimento, fator importante para o entendimento da evolução das doenças.^{4,6,15}

O efeito da idade representa as mudanças das taxas associadas à idade. Enfermidades crônicas aumentam sua incidência e mortalidade com o avançar da idade.^{4,6,7,15}

O efeito do período refere-se às mudanças nas taxas de incidência e mortalidade devido a eventos que ocorreram em determinados períodos que influenciam simultaneamente todas as faixas etárias. O efeito da coorte é provocado por fatores que afetam uma geração e promovem mudanças nas taxas de magnitude diferente em

sucessivos grupos de idade e sucessivos períodos. Isso permite avaliar o risco associado aos hábitos e às exposições de larga duração.^{4,6,7,15}

A utilização de modelos *age-period-cohort* (APC) possibilita separar o efeito da coorte de nascimento do efeito do período^{4,6,7,15} e identificar se as mudanças nas taxas de mortalidade estão correlacionadas às alterações no nível de exposição ao vírus HPV (efeito coorte) e aos co-fatores associados à persistência das lesões por ele provocadas ou às mudanças nas medidas de prevenção específicas (efeito período).

Este estudo teve por objetivo estimar o efeito da idade, do período e da coorte de nascimento (APC) na mortalidade por câncer do colo do útero.

MÉTODOS

Informações de mortalidade por câncer do colo do útero, corpo do útero e útero, porção não especificada em mulheres com idade ≥ 30 anos no Rio de Janeiro, RJ, e São Paulo, SP, de 1980 a 2009 foram incluídas neste estudo. Os dados foram extraídos do Sistema de Informações Sobre Mortalidade (SIM/Datasus). Os dados populacionais foram obtidos do Datasus, com base nos censos populacionais de 1980, 1991, 2000 e 2010. As projeções intercensitárias para as populações para 1º de julho dos anos intercensitários foram as estimadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

A escolha do município de São Paulo deveu-se ao fato de o Estado de São Paulo ter sido o primeiro local no Brasil a implementar o rastreamento baseado no exame do Papanicolaou. Já o município do Rio de Janeiro foi escolhido por ser a segunda cidade mais populosa do País, por estar localizado na região Sudeste e ter condições socioeconômicas semelhantes às da cidade de São Paulo.

Estiveram em vigor duas revisões da Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) no período de estudo. A classificação em três dígitos da nona revisão para câncer do colo do útero foi 180; para câncer do útero de porção não especificada, 179; para câncer do corpo do útero, 182. Os códigos da décima revisão foram, respectivamente: C53, C55 e C54.

Realizou-se a redistribuição dos óbitos classificados como câncer do útero, de porção não especificada, para os óbitos por câncer do colo do útero e câncer do corpo do útero, de acordo com a proporção de registros certificados originalmente para cada categoria por causa, ano e faixa etária. Taxas de mortalidade específicas foram

calculadas segundo as faixas etárias e taxas de mortalidade padronizadas pelo método direto após a redistribuição, utilizando como população padrão a mundial, proposta por Segi.⁵ A redistribuição foi realizada para corrigir as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, considerando a grande proporção de óbitos classificados como câncer do útero de porção não especificada.

A variação percentual anual estimada (EAPC – *Estimated Annual Percent Change*) foi calculada com base na expressão: $EAPC = 100((e^m) - 1)$, em que m foi estimado a partir de um modelo de regressão no qual o logaritmo das taxas de mortalidade era a variável dependente e o ano calendário a variável explicativa. Esse cálculo supõe que a taxa cresce ou decresce linearmente de ano a ano, durante a totalidade do intervalo considerado. O EAPC foi calculado para dois períodos consecutivos: 1980-1994 e 1995-2009.

Os efeitos da idade-período e coorte de nascimento (APC) foram calculados por meio do modelo de regressão de Poisson, que assume que o número de óbitos segue uma distribuição de Poisson. Nesse modelo os efeitos atuam de maneira multiplicativa sobre a taxa, sendo que Dessa maneira, o logaritmo do valor esperado da taxa é uma função linear do efeito da idade, período e da coorte:^{4,6,7,15}

$$\ln(E[r_{ij}]) = \ln\left(\frac{\theta_{ij}}{N_{ij}}\right) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k,$$

em que $E[r_{ij}]$ denota a taxa de mortalidade esperada na idade i e período j , θ_{ij} o número de óbitos na idade i e período j , e N_{ij} denota a população sob risco de morte na idade i e período j ; μ representa a média do efeito, α_i representa o efeito do grupo idade i , β_j representa o efeito do período j e γ_k o efeito da coorte k .

As faixas etárias utilizadas foram agrupadas no intervalo de cinco anos, iniciando de 30 a 34 anos e terminando em 75 anos e mais, somando dez grupos etários. Os períodos foram agrupados no intervalo de cinco anos, totalizando seis períodos (1980 a 1984, 1985 a 1989, 1990 a 1994, 1995 a 1999, 2000 a 2004 e 2005 a 2009), e as coortes de nascimento iniciaram em 1900 e terminaram em 1979, totalizando 15 coortes.

O maior problema com a estimação dos parâmetros do efeito APC é a exata relação linear entre os fatores idade, período e coorte, o que impede a estimação do

modelo completo. Foram propostas metodologias para resolver esse problema; entretanto, não há um consenso na literatura. Optou-se por estimar os parâmetros do efeito APC utilizando funções estimáveis: desvios, curvaturas e *drift*.^{4,6,7,15}

As funções estimáveis limitam a análise dos efeitos a suas combinações lineares e curvaturas. As curvaturas são as funções estimáveis dos parâmetros e permanecem constantes a despeito da parametrização utilizada.^{4,6,7,15} A tendência linear dos efeitos é dividida em dois componentes: o primeiro é o efeito linear da idade e o outro é chamado *drift*, o efeito linear do período e da coorte.^{4,6,7,15} A tendência longitudinal da idade é igual à soma da idade e da inclinação do período ($\alpha_L + \beta_L$), em que α_L e β_L são a tendência linear da idade e do período, respectivamente. O termo *drift* representa a tendência linear do logaritmo das taxas específicas de idade. É igual à soma das inclinações do período e da coorte ($\beta_L + \gamma_L$), em que β_L e γ_L são a tendência linear para o período e a coorte, respectivamente.^{4,6,7,15}

Para essa metodologia foram escolhidos uma coorte e um período como referência. As taxas específicas de idade para a coorte/período de referência serão os RR (riscos relativos) de cada coorte referente à coorte de referência e de cada período relativo ao período de referência. Aconselha-se escolher coortes centrais por serem mais completas que a primeira e a última coorte de nascimento.^{4,6,7,15} Neste artigo utilizou-se como referência a coorte de 1960-1964. Os RR das coortes de nascimento foram ajustados pelo efeito da idade e período e os RR do período pelo efeito da coorte de nascimento e idade. Essas medidas de associação e os seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%) foram calculados por meio da Epi 1.1.18^a (programa estatístico R versão 2.7.2).

O ajuste do modelo foi avaliado pela estatística *deviance*, definida como duas vezes o logaritmo da função de verossimilhança do modelo completo em relação ao logaritmo da função de verossimilhança do modelo estimado. A contribuição dos efeitos foi avaliada pela comparação da *deviance* do modelo com o efeito específico em relação ao modelo completo (idade-período-coorte). Foram considerados estatisticamente significativos os resultados com $p \leq 0,05$. Os testes foram aplicados no programa

estatístico R versão 2.7.2, por meio da biblioteca Epi 1.1.18,¹ assim como as Figuras 1 e 2.

A Figura 1 descreve as taxas de mortalidade por coorte de nascimento em cada faixa etária. A Figura 2 apresenta os efeitos da idade, período e coorte de nascimento a partir do modelo completo. À esquerda, observam-se as taxas de mortalidade por 100.000 mulheres por idade. Visualizando a figura mais à direita, verificam-se os RR dos períodos ajustados pelo efeito da coorte de nascimento e idade e os RR das coortes de nascimento ajustados por idade e período de óbito.

RESULTADOS

No período de 1980-2009, ocorreram 9.995 óbitos por câncer do útero em mulheres com 30 anos e mais no município do Rio de Janeiro (MRJ) e 14.158 no município de São Paulo (MSP). Predominaram óbitos por câncer do colo do útero nas duas cidades (49,7% no MRJ e 51,9% no MSP).

A taxa de mortalidade média por câncer do colo do útero no MRJ foi de 10,76/100.000 mulheres, por câncer do corpo do útero, 2,93/100.000 por câncer de útero porção não especificada, 6,98/100.000 mulheres. No MSP foram, respectivamente, 11,45/100.000, 3,92/100.000 e 2,98/100.000 mulheres.

Após a redistribuição dos óbitos classificados por câncer do útero de porção não especificada, obteve-se taxa de mortalidade média de 15,90/100.000 mulheres por câncer do colo do útero e 5,13/100.000 por câncer do corpo do útero no MRJ e no MSP, respectivamente, 15,87/100.000 e 5,75/100.000 mulheres.

As maiores taxas padronizadas de mortalidade por essa neoplasia foram observadas entre 1980 e 1984 nas duas cidades, havendo redução entre 1985 e 1989; as taxas padronizadas voltaram a aumentar de 1990 a 1994. A partir de 1995 a 1999, houve redução nas taxas padronizadas de mortalidade, tendência mantida até 2005 a 2009. Esse quinquênio apresentou as menores taxas da série estudada (Tabela 1).

Houve maiores taxas de mortalidade nas mulheres nascidas entre 1900 e 1940, superiores a 20,0 óbitos por 100.000 mulheres até 50-54 anos nas duas cidades. As taxas de mortalidade reduziram para as faixas etárias mais jovens dentro de cada coorte de

^a Carstensen B, Plummer M, Hills M, Laara E. A package for statistical analysis in epidemiology. Vienna: Institute for Statistics and Mathematics; 2001 [19 out 2010]. Disponível em: <http://cran.r-project.org/web/packages/Epi/index.html>

nascimento, estas menores que 10,0 óbitos por 100.000 nas mulheres nascidas a partir da década de 1950 e faixa etária de 40 a 44 anos (Figura 1).

Houve redução global nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero nas duas cidades na EAPC. A EAPC entre 1980 e 1994 foi -1,20% (IC95% -2,20;-0,09) e -2,58% (IC95% -3,41;-1,76) no MRJ entre 1995 e 2009. Em São Paulo, foi -1,46% (IC95% -2,30;-0,61) e -3,30% (IC95% -4,30;-2,29), respectivamente. A variação nas faixas etárias mostrou que o MSP apresentou número maior de faixas etárias com redução estatisticamente significativa quando comparado ao MRJ (Tabela 2).

Ambos os modelos idade-coorte e idade-período apresentaram melhor ajuste aos dados do que o modelo apenas com a idade e o modelo idade-drift. O modelo completo foi significativamente melhor do que o com dois fatores AP ($p < 0,0001$) e AC ($p < 0,0001$). O modelo AC teve como hipótese nula a não influência do efeito do período nas taxas de mortalidade. E o modelo AP teve como hipótese nula a não influência do efeito da coorte de nascimento (Tabela 3).

Houve aumento progressivo das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero com o avançar da idade nas duas cidades (Figura 2).

Observou-se risco de morte reduzido no MRJ comparado ao período de referência (1990 a 1994) entre 1985 e 1989 (RR = 0,93; IC95% 0,89;0,97). Houve aumento no risco na década de 1990, com maior valor entre 1995 e 1999 (RR = 1,12; IC95% 1,04;1,20), voltando a declinar nos anos 2000, e menor valor entre 2005 e 2009 (RR = 0,86; IC95% 0,83;0,92). O período entre 1985 e 1989 apresentou RR = 1,04 (IC95% 1,01;1,08) no MSP; houve aumento do risco atingindo o seu pico entre 1995 e 1999 na década de 1990 (RR = 1,22; IC95% 1,15;1,31), momento em que apresenta queda, perfil mantido até 2009 (RR = 1,02; IC95% 0,97;1,07) (Figura 2).

A análise da mortalidade nas coortes de nascimento mostrou acentuada tendência de redução no risco de morte nas sucessivas coortes de nascimento. Houve risco elevado de óbito por essa neoplasia nas mulheres que nasceram nas duas cidades entre 1900 e 1940. A coorte de nascimento de 1900-1904 teve RR = 3,30 (IC95% 2,78;3,86) no MRJ e RR = 2,40 (IC95% 2,05;2,80) no MSP. Houve redução nos dois municípios na coorte de 1930 a 1934 (RR = 1,47; IC95% 1,33;1,62) no MRJ e no MSP (RR = 1,57; IC95% 1,45;1,72). A partir dessa década, houve redução progressiva no risco de morte tornar-se < 1 nas mulheres que nasceram após a coorte de nascimento de

referência (1960 a 1964); o menor valor foi observado para mulheres nascidas na coorte de nascimento entre 1975 e 1979. No MRJ o RR foi de 0,89 (IC95% 0,81;0,96) e, em MSP, foi 0,85 (IC95% 0,78;0,95) (Figura 2).

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou redução significativa na mortalidade por câncer do colo do útero nas duas cidades no período estudado, assim como efeito de período significativo (Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero – PNCCC) na redução do risco de morte. Menores RR foram observados a partir dos anos 2000, sobretudo para mulheres nascidas após a década de 1960.

A avaliação do risco de morte por câncer do colo do útero segundo as coortes de nascimento mostrou que as mulheres nascidas entre 1900-1920 apresentaram risco elevado de morte por essa neoplasia. As coortes de nascimento a partir de 1930 tiveram redução progressiva no risco de morte, verificando-se efeito de proteção ($RR < 1$) nas mulheres nascidas após 1960.

O câncer era visto como uma doença incurável e não havia a prática da prevenção secundária para essa neoplasia nas décadas de 1900 a 1920. Isso pode explicar o maior risco de morte nessa coorte quando comparado às coortes de nascimento mais recentes.^{1,20}

Entre as mulheres pertencentes à coorte de nascimento de 1930 a 1940, a introdução de medidas para a assistência e prevenção do câncer pode ter apresentado alguma influência nas taxas de mortalidade. Na década de 1940, são iniciadas atividades pioneiras de profissionais que trouxeram a prática da citologia e da colposcopia para o Brasil. Essas medidas preventivas e curativas atingiram pequena parcela da população, pois os recursos públicos do País priorizavam na época o tratamento e a prevenção das doenças infectocontagiosas.^{1,20}

O efeito de proteção, observado nas mulheres nascidas após a década de 1960, pode estar relacionado à intensificação da prevenção e controle dessa neoplasia com a implantação do PNCCC no final da década de 1990. Esse programa aumentou em 81% o número de exames preventivos realizados pelo SUS anualmente de 1995 a 2003.²⁰

Houve aumento do risco de morte por essa neoplasia durante a década de 1990, atingindo o seu pico de 1995 a 1999 no MRJ e no MSP e redução a partir de 2000, perfil mantido até 2009.

O aumento da tendência da mortalidade por câncer do colo do útero nos anos 1990 pode estar relacionado à baixa cobertura do exame citológico no início da década. Em 1994, 37% das mulheres brasileiras de 35 a 49 anos nunca haviam realizado o exame Papanicolaou, 32% na região Sudeste.² Após a implantação do PNCCC em 1998, intensificou-se a oferta e foi ampliado o acesso ao exame de rastreamento. Os dados das Pesquisas Nacionais por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2003³ e 2008⁴ estimaram cobertura de 68,7% e 84,5% do preventivo ginecológico entre mulheres com 25 anos ou mais, respectivamente.

O decréscimo nas taxas de mortalidade por essa neoplasia relacionado ao efeito do programa de prevenção e controle do câncer do colo do útero (efeito do período), apontado no presente estudo, assemelha-se aos de estudos desenvolvidos no Reino Unido (1950-1997),¹ Suécia (1953-1995)² e no Estado de Minas Gerais (1980-2005).¹ Os autores desses estudos são unânimes em interpretar que esses resultados seriam mais bem explicados pela implementação do programa de rastreamento do câncer do que consequente ao efeito da coorte de nascimento.

Esses resultados discordam dos observados em Shandong, China (1970-1992),¹⁰ e na Espanha (1951-1991),¹¹ pois a redução nas taxas de mortalidade esteve relacionada ao efeito de coorte em função da diminuição da exposição aos fatores de risco relacionados a esse tipo de câncer. Essa hipótese é coerente, considerando que houve fechamento de bordéis, proibição da prostituição e a instituição da política do filho único por casal, na China. Da mesma forma, as baixas taxas de mortalidade verificadas na Espanha até 1975 estiveram associadas à iniciação sexual tardia, número reduzido de parceiros sexuais, difusão tardia da contracepção hormonal, além de o adultério ser considerado crime até 1976. As ações de combate ao câncer do colo do

² Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino. Brasília (DF); 1996.

³ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2003 – Acesso e utilização dos serviços de saúde. Brasília (DF); 2011[20 out 2011]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2003/saude/saude2003.pdf>

⁴ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2008 – Suplemento Saúde. Brasília (DF); 2011[20 out 2011]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/panorama_saude_brasil_2003_2008/default.shtm

útero eram regionalizadas e cobriam pequena parte da população feminina no período analisado.^{10,11}

A qualidade da informação é uma das limitações do estudo, considerando a grande quantidade de óbitos classificados como “câncer do útero de porção não especificada”, principalmente nos primeiros anos da série estudada. Buscou-se corrigir esse problema realizando a redistribuição desses óbitos de acordo com a proporção dos registros certificados para cada categoria por faixa etária e ano de ocorrência.

Outra limitação está relacionada aos modelos APC, que ainda estão em desenvolvimento. Os resultados obtidos variam de acordo com as suposições utilizadas na construção dos modelos. Na última década, foram publicados artigos que discutem aspectos metodológicos na especificação dos modelos e na resolução do problema da não identificação do modelo completo.^{8,a}

O modelo de Poisson possui como pressuposto a igualdade da média e variância, o que na prática dificilmente é alcançado, e a variância é geralmente maior que a média. Esse fenômeno é conhecido como superdispersão e, quando não detectado e corrigido, ocasiona estimação incorreta dos erros-padrão e, conseqüentemente, avaliação incorreta da significância dos parâmetros. Nas análises deste estudo ajustaram-se os modelos pela família Poisson, uma vez que os resultados ajustados por essa distribuição não diferiram dos obtidos com a família Quasi-Poisson.

Este estudo mostrou a importância da implantação e consolidação do PNCCC na redução do risco de morte por câncer do colo do útero, inclusive nas mulheres com maior exposição aos fatores de risco para essa neoplasia. Houve efeito protetor ($RR < 1$) nas mulheres nascidas após a década de 1960, as quais foram influenciadas pela revolução sexual e cultural iniciada naquela década (efeito coorte) e sofreram mudanças nos hábitos de vida, aumentando a exposição a fatores de risco associados a esse tipo de câncer.^{20,21} O possível aumento do risco de infecção pelo vírus HPV não teve maior repercussão na mortalidade em função da existência de uma medida de proteção efetiva.

REFERÊNCIAS

1. Alves CMM, Bastos RR, Guerra MR. Mortality due to cancer of the uterine cervix in the state of Minas Gerais, Brazil, 1980-2005: period and cohort analysis. *Cad Saude Publica*. 2010;26(7):1446-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010000700024>
2. Bergström R, Sparén P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer*. 1999;81(1):159-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6690666>
3. Bosseti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in Americas, 1970 a 2000. *Ann Oncol*. 2005;16(3):489-511. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdi086>
4. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.4780060405>
5. Payne P, Waterhouse JAH. Cancer incidence in five continents: a technical report. Berlin: Springer-Verlag; 1966.
6. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics*. 1983; 39(2):311-324. DOI: <http://dx.doi.org/10.2307/2531004>
7. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health*. 1991;12(1):425-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pu.12.050191.002233>
8. Holford TR. Approaches to fitting age-period-cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med*. 2006;26(1):3018-45.
9. Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cervical Cancer mortality in young women in Europe : patterny and trends. *Eur J Cancer*. 2000;36(17):2266-71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00346-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00346-4)
10. Li H, J S, Xu H, Thomas B. The decline in the mortality rates of cervical cancer and plausible explanation in Shandong, China. *Int J Epidemiol*. 2000;29(3):398-404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/29.3.398>
11. Llorca J, Prieto M D, Delgado-Rodriguez M. Increase in cervical cancer mortality in Spain 1951-1991. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(7):408-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jech.53.7.408>
12. Martins LFL, Thuler LC, Valente JG. Cobertura do exame de Papanicolauo no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(8):485-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032005000800009>
13. Osis MJMD. Paism: um marco na abordagem da saúde reprodutiva no Brasil. *Cad Saude Publica*. 1998;14Suppl 1:25-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1998000500011>
14. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(1):74-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74>

15. Robertson B, Boyle P. Age period-cohort analysis of chronic disease rates I: Modelling approach. *J Start Med.* 1998;17(12):1305-23. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(99\)00033-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(99)00033-5)
16. Sasiene P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trend with an age, period and cohort model. *BMJ.* 1999;318(7193):1244-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7193.1244>
17. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):7-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.57.1.7>
18. Silva AG, Girianelli VR, Guamarra CJ, Bustamante-Teixeira MT. Cervical cancer mortality trends in Brazil, 1981-2006. *Cad Saude Publica.* 2010;26(12):2339-407. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010001200018>
19. Taplin SH, Ichikawa L, Yood MU, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in screening process. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(9):675-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji115>
20. Teixeira AL, Löwy I. Imperfect tools for a difficult job: Colposcopy, "colpocytogy" and screening for cervical cancer in Brazil. *Soc Stud Sci.* 2011;41(4):586-608. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0306312711408380>
21. Zeferino LC, Costa AM, Panetta K, Neves-Jorge J. Screening da neoplasia cervical. *J Bras Ginecol.* 1996;106(11/12):415-9.

Tabela 1. Mortalidade por câncer do colo do útero (por 100.000 mulheres), nos municípios do Rio de Janeiro e de São Paulo, no período de 1980 a 2009.

Rio de Janeiro						
Faixa etária (anos)	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009
30-34	3,60	4,24	3,60	3,31	3,46	3,21
35-39	6,91	6,21	9,29	7,40	5,00	6,02
40-44	11,20	8,37	9,31	10,40	9,54	9,64
45-49	17,99	13,05	16,51	14,14	16,15	12,78
50-54	19,53	21,63	22,25	18,40	17,87	12,78
55-59	20,40	26,02	23,66	21,13	17,57	15,09
60-64	29,38	22,14	25,25	29,05	21,82	17,28
65-69	34,64	28,57	31,99	24,60	25,43	22,03
70-74	26,76	18,51	18,37	16,70	17,01	17,62
75 e +	31,25	23,41	21,05	30,71	22,02	15,21
Taxa *	17,16	15,03	16,23	15,29	13,78	11,70
São Paulo						
Faixa etária (anos)	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009
30-34	2,98	3,18	2,58	2,38	2,25	2,37
35-39	6,43	5,27	4,69	5,21	4,58	3,79
40-44	12,80	9,54	9,03	9,77	7,93	8,10
45-49	15,32	14,33	17,45	14,44	12,65	10,32
50-54	22,61	18,80	21,05	19,67	16,46	12,23
55-59	30,55	23,43	25,04	23,20	21,54	16,94
60-64	35,26	28,26	22,88	20,83	22,84	16,31
65-69	36,41	30,51	30,76	31,25	25,56	20,21
70-74	25,78	24,80	24,67	28,65	22,41	25,55
75 e +	24,45	24,87	24,68	29,74	22,83	20,30
Taxa *	18,43	15,58	15,69	15,36	13,44	11,68

Taxa padronizada pelo método direto população de referência população mundial proposta por Segi, e modificada por Doll e Payne¹⁰ e corrigidas com redistribuição proporcional dos óbitos classificados como “útero de porção não-especificada”

Fonte: SIM/DATASUS

Tabela 2. Variação percentual anual estimada (EAPC) das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, nos municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 1980 a 2009.

Rio de Janeiro						
1980-1994			1995-2009			
Fetar (anos)	EAPC%	IC95%		EAPC%	IC95%	
30-34	1,73	-3,90	7,70	-0,29	-3,98	3,54
35-39	1,55	-3,00	6,30	-4,85	-9,76	0,33
40-44	-14,09	-54,34	61,64	-1,08	-3,07	0,96
45-49	-0,99	-4,77	2,93	0,46	-1,74	2,70
50-54	0,12	-2,46	2,77	-0,30	-3,82	3,35
55-59	1,44	-1,69	4,67	-0,82	-2,80	1,20
60-64	-1,82	-3,90	0,30	*-5,39	-7,15	-3,60
65-69	-1,58	-5,41	2,41	-1,67	-5,16	1,95
70-74	-2,85	-6,69	1,14	-3,10	-6,19	0,09
75 e +	*-3,60	-5,13	-2,05	*-7,36	-9,21	-5,48
Anual	*-1,20	-2,29	-0,09	*-2,58	-3,41	-1,76
São Paulo						
1980-1994			1995-2009			
Fetar (anos)	EAPC%	IC95%		EAPC%	IC95%	
30-34	-1,03	-4,48	2,55	0,51	-2,78	3,90
35-39	-3,19	-7,34	1,14	*-3,51	-6,62	-0,29
40-44	*-3,40	-5,21	-1,55	-1,64	-3,67	0,43
45-49	2,24	-1,68	6,33	*-2,87	-5,33	-0,35
50-54	-0,81	-3,53	1,99	*-4,14	-5,67	-2,59
55-59	*-2,39	-4,60	-0,13	-2,11	-4,33	0,16
60-64	*-3,86	-5,77	-1,91	-2,12	-4,40	0,22
65-69	-1,76	-3,57	0,08	*-3,83	-6,12	-1,48
70-74	-0,66	-3,36	2,11	*-4,83	-7,41	-2,19
75 e +	0,15	-2,80	3,19	*-4,61	-7,09	-2,06
Anual	*-1,46	-2,30	-0,61	*-3,30	-4,30	-2,29

*EAPC estatisticamente diferente de zero (teste t Student bicaudal $p \leq 0,05$)

Tabela 3. Ajustes para os modelos do efeito APC para a mortalidade por câncer do colo do útero, nos municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 1980 a 2009.

Rio de Janeiro			
Modelos	Graus de liberdade	Deviance Residual	P(> Chi)
Idade	54	330,4	
Idade- <i>drift</i> *	53	170,8	<0,00001
Idade-Coorte	49	142,4	<0,00001
Idade-Período-Coorte	45	90,2	<0,00001
Idade-Período	49	135,2	<0,00001
Idade- <i>drift</i> **	53	170,8	<0,00001
São Paulo			
Idade	54	441,9	
Idade- <i>drift</i> *	53	209,8	<0,00001
Idade-Coorte	49	193,3	<0,0001
Idade-Período-Coorte	45	145,9	<0,00001
Idade-Período	49	162,3	<0,00001
Idade- <i>drift</i> **	53	209,8	<0,00001

* tendência linear do logaritmo das taxas específicas de idade ao longo do tempo e, é igual à soma das inclinações do período e da coorte ($\beta_L + \gamma_L$), onde β_L e γ_L são a tendência linear para o período e a coorte, respectivamente.

** tendência longitudinal da idade é igual à soma da idade e da inclinação do período ($\alpha_L + \beta_L$), onde α_L e β_L são a tendência linear da idade e do período, respectivamente.

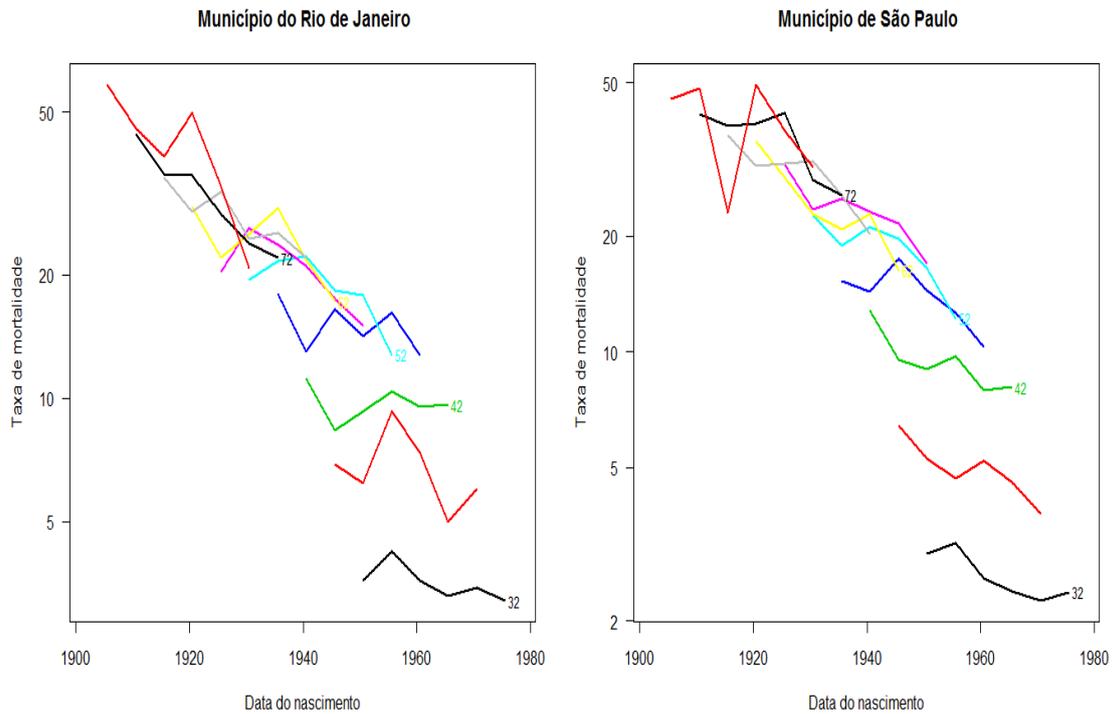


Figura 1. Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero pela coorte de nascimento e idade do óbito, nos Municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, 1980 a 2009.

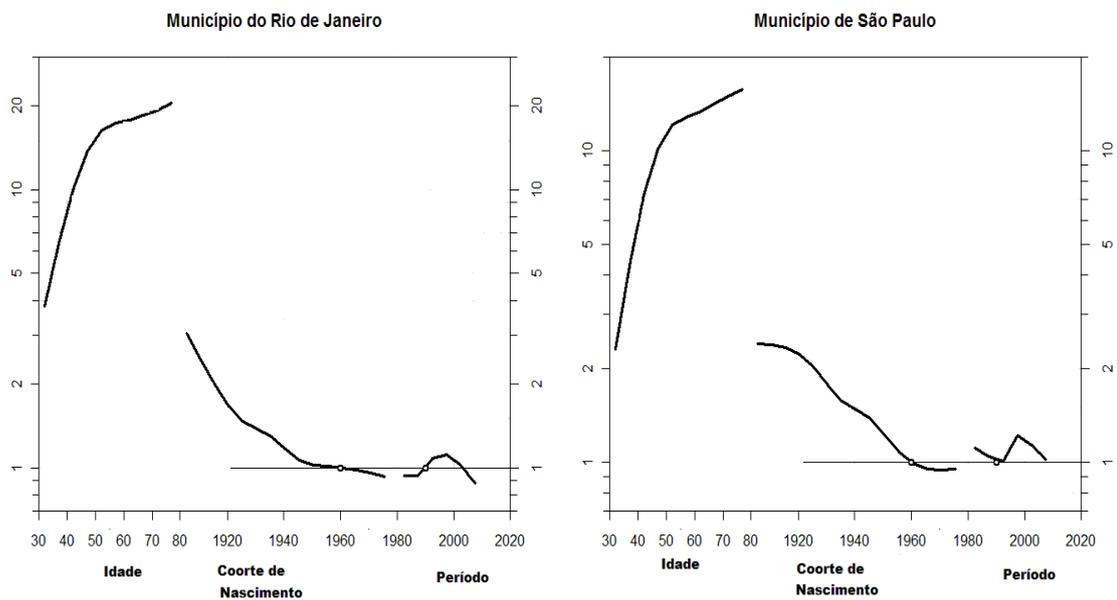


Figura 2. Resultados do modelo APC ajustado para a mortalidade por câncer do colo do útero, nos municípios do Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 1980 a 2009

6.3 Mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, análise do efeito da idade-período-coorte de nascimento

Mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, análise do efeito da idade-período-coorte de nascimento

Mortality from cervical cancer in Minas Gerais (Brazil), analysis of the effect of age-period-birth cohort

Câncer do colo do útero em MG: efeito APC

Karina Cardoso Meira¹, Aline Alves Ferreira², Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva³, Joaquim Gonçalves Valente³, Juliano dos Santos⁴

Trabalho realizado na Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹ Enfermeira; Mestre em Ciências e Doutoranda em Epidemiologia pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ)Tecnologista Júnior da área de Oncologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS) – Rio de Janeiro, (RJ),Brasil

² Nutricionista; Mestre em Ciências e Doutoranda em Epidemiologia em Saúde Pública pela ENSP/FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Pesquisador do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos da ENSP/FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Enfermeiro; Mestre em Ciências pela Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo; Tecnologista Júnior da área de Oncologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS) – Rio de Janeiro, (RJ),Brasil.

Endereço para correspondência: Karina Cardoso Meira – Rua General Roca 440, apto 415 – CEP: 20521-070 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: cardosomeira@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Artigo publicado nos Cadernos de Saúde Coletiva,2012.20(3):381-388

Resumo

O câncer do colo do útero representa a quarta causa de mortalidade entre as mulheres brasileiras. O objetivo do presente estudo foi estimar o efeito *age-period-cohort* (APC) na mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009. Os dados de mortalidade dessa neoplasia em mulheres com idade igual ou superior a 30 anos foram extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS). A variação percentual anual estimada (EAPC) foi calculada para os períodos de 1980–1994 e 1995–2009. O efeito APC foi ajustado através do modelo de regressão de Poisson. Verificou-se redução significativa na mortalidade nos dois períodos, sendo o EAPC, respectivamente, -1,25% (IC95% 1,74 – -0,76) e -2,77% (IC95% -3,63 – -1,91). A análise dos efeitos indicou progressiva redução no risco de morte nas sucessivas coortes, sendo $RR < 1$ (risco relativo) nas mulheres nascidas após a década de 1960. Em relação ao período, observou-se diminuição no RR a partir dos anos 2000. O decréscimo nas taxas de mortalidade por essa neoplasia ocorreu simultaneamente à implementação do programa de prevenção e controle do câncer do colo do útero, implantado no Brasil no final da década de 1990, podendo ser atribuído ao mesmo.

Palavras-chave: neoplasias do colo do útero; coeficiente de mortalidade; distribuição temporal; modelos logísticos.

Abstract

Cervix cancer is the fourth cause of death among Brazilian women. This study aimed to estimate the age-period-cohort (APC) effect in deaths caused by cervix cancer in the Minas Gerais state (Brazil), between 1980 and 2009. Mortality data from this neoplasia in women aged above 30 were taken from the Information System on Mortality (SIM/DATASUS). The estimated annual percentage change (EAPC) was calculated for the periods between 1980–1994 and 1995–2009. The effect of APC was adjusted by the Poisson regression model. There was a significant reduction in deaths in both periods, with EAPC of -1.25% (95%CI -1.74 – -0.76) and -2.77% (95%CI -3.63 – -1.91), respectively. The analysis of the effects showed progressive reduction in the death risk in successive cohorts, and RR <1 (relative risk) among women born after the 1960's. For such period, there was a decrease in RR from the year 2000. The decline of the death rates from this neoplasia occurred while implementing the cervix cancer prevention and control program established in Brazil in the late 1990's, and maybe attributed to it.

Keywords: uterine cervical neoplasms, mortality rate; temporal distribution; logistic models.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é uma neoplasia considerada prevenível, pois possui etapas bem definidas e progressão lenta de suas lesões. Sua detecção em fases iniciais pelo exame de Papanicolaou, a torna curável. Além disso, na última década disponibilizaram-se vacinas profiláticas para infecção pelo papilomavírus humano (HPV), causa necessária para o desenvolvimento dessa neoplasia^{1,2}.

Apesar das medidas de prevenção e detecção precoce, o câncer do colo do útero é a terceira neoplasia mais incidente no mundo, e a quarta causa de mortalidade³. Em 2008, 9,0% (529.800) dos casos incidentes de câncer e 8,0% do total dos óbitos (275.100) foram associados a essa neoplasia. Ressalta-se que mais de 85,0% desses óbitos ocorreram em países subdesenvolvidos, apresentando uma taxa de mortalidade de 9,8 óbitos/100.000 mulheres, enquanto que nos países desenvolvidos, esse valor foi de 3,2 óbitos/100.000 mulheres⁴.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), esse é o segundo tumor maligno mais frequente nas mulheres brasileiras; quando se exclui o câncer de pele não melanoma, assume a terceira posição na região Sudeste⁵. No estado de Minas Gerais, o câncer do colo do útero é a terceira doença mais incidente entre as mulheres (12,93 casos novos/100.000) e, em Belo Horizonte, foi a segunda neoplasia mais incidente, aumentando progressivamente com a idade⁶.

A tendência de mortalidade sofre a ação de alguns efeitos que devem ser considerados em suas análises. Um desses efeitos seria relativo à idade. Enfermidades crônicas tendem a aumentar sua incidência e mortalidade com o avançar da idade⁷⁻⁹. O efeito do período refere-se a mudanças nas taxas de incidência e mortalidade devido a eventos que ocorreram em determinados períodos, e que influenciam simultaneamente todas as faixas etárias⁸⁻¹⁰. Já o efeito da coorte é provocado por fatores que afetam uma geração e promovem mudanças nas taxas de magnitude diferente em sucessivos grupos de idade e sucessivos períodos, o que permite avaliar o risco associado aos hábitos e exposições de larga duração⁷⁻⁹.

A utilização de modelos *age-period-cohort* (APC) possibilita separar o efeito do período do efeito da coorte de nascimento⁷⁻⁹; e desta maneira, correlacionar as mudanças nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero às alterações no nível de

exposição ao HPV e aos cofatores relacionados à persistência das lesões por ele provocadas, ou às mudanças nas medidas de prevenção específicas.

Este estudo teve por objetivo estimar o efeito da idade, período e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.

A escolha do estado de Minas Gerais deve-se ao fato de haver um estudo que avaliou o efeito do período e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer do colo do útero nesse estado por um método exploratório, e os autores sugerem a realização do ajuste de modelos APC em novos estudos para confrontar os resultados encontrados no mesmo¹⁰.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados de mortalidade por câncer do colo do útero, corpo do útero e útero porção não especificada foram extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS), após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (Parecer nº 260/11). Utilizaram-se os dados referentes ao período de 1980 a 2009, para mulheres com idade igual ou superior a 30 anos no estado de Minas Gerais.

As informações demográficas foram obtidas no site do DATASUS em 18 de abril de 2011. Já os dados demográficos para os anos intercensitários foram estimados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Utilizaram-se as duas revisões da Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID), vigentes no período de estudo. As classificações referentes à 9ª revisão foram: 180 para câncer do colo do útero, 179 para câncer do útero porção não especificada e 182 para câncer do corpo do útero. Os códigos da 10ª revisão foram, respectivamente, C53, C55 e C54.

Realizou-se a redistribuição dos óbitos classificados como câncer do útero de porção não especificada, para os óbitos por câncer do colo do útero e câncer do corpo do útero de acordo com a proporção de registros certificados originalmente para cada uma das categorias por causa, ano e faixa etária. Após a redistribuição, foram calculadas taxas de mortalidade específicas, segundo as faixas etárias e taxas de mortalidade padronizadas, pelo método direto, utilizando-se a população mundial como padrão, como proposto por Segi¹¹.

A variação percentual anual estimada (EAPC), ou *estimated annual percent change*, foi calculada baseada na equação (1).

$$EAPC=100((e^m)-1) \quad (1)$$

Onde, m —estimado a partir de um modelo de regressão no qual o logaritmo das taxas de mortalidade é a variável dependente e o ano calendário a variável explicativa. Este cálculo supõe que a taxa cresce ou decresce linearmente de ano a ano, durante a totalidade do intervalo de tempo em consideração. O EAPC foi calculado para dois períodos consecutivos, 1980–1994 e 1995–2009.

Os efeitos *age-period-cohort* foram calculados por meio do modelo de regressão de Poisson, que assume que o número de óbitos segue uma distribuição de Poisson. Neste modelo, os efeitos atuam de maneira multiplicativa sobre a taxa. Sendo que N_{ij} é o número de pessoas-ano no grupo de idade (i), período (j) Desta maneira, o logaritmo do valor esperado da taxa é uma função linear do efeito da idade, período e da coorte⁸⁻¹⁰. Onde, μ representa a média do efeito; α_i representa o efeito do grupo idade i ; β_j representa o efeito do período j ; e γ_k o efeito da coorte k — apresentados na equação (2).

$$\ln(E[r_{ij}]) = \ln\left(\frac{\theta_{ij}}{N_{ij}}\right) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k \quad (2)$$

As faixas etárias utilizadas foram agrupadas no intervalo de 5 anos iniciando na faixa etária de 30–34 e terminando na de 75 e mais anos, somando 10 grupos de idade. Os períodos foram igualmente agrupados no intervalo de 5 anos, totalizando 6 períodos (1980–1984, 1985–1989, 1990–1994, 1995–1999, 2000–2004 e 2005–2009). As coortes de nascimento iniciaram-se em 1900 e terminaram em 1979 totalizando 15 coortes.

O maior problema com a estimação dos parâmetros dos efeitos *age-period-cohort* é a exata relação linear entre os fatores idade, período e coorte. Fato que impede a estimação do modelo completo. Foram propostas várias metodologias para resolver esse problema, contudo não há um consenso na literatura. Desta maneira, optou-se por estimar os parâmetros do efeito APC utilizando funções estimáveis: desvios, curvaturas e *drift*^{7,12}. Ressalta-se, que o período de referência foi 1990–1994 e a coorte de referência 1960–1964.

O ajuste do modelo foi avaliado pela estatística *deviance*, definida como duas vezes o logaritmo da função de verossimilhança do modelo completo em relação ao

logaritmo da função de verossimilhança do modelo estimado. A contribuição dos efeitos foi avaliada pela comparação da *deviance* do modelo com o efeito específico em relação ao modelo completo (idade-período-coorte). Mudanças nessa estatística entre dois modelos assume uma distribuição χ^2 com graus de liberdade igual a diferença do número de parâmetros dos dois modelos. Foram considerados estatisticamente significativos os resultados com valor de $p \leq 0,05$. Os testes foram aplicados no programa estatístico R versão 2.7.2, por meio da biblioteca Epi 1.1.18¹³, assim como a Figura 1.

RESULTADOS

No período de 1980–2009, no estado de Minas Gerais, ocorreram 15.695 óbitos por câncer do útero, em mulheres na faixa etária de 30 e mais anos, sendo 51,3% dos óbitos por câncer do colo do útero, 41,9% por câncer do útero porção não especificada e 6,7% por câncer do corpo do útero.

A taxa de mortalidade do período por câncer do colo do útero foi 8,46 óbitos/100.000 mulheres. Já para o câncer do corpo do útero e câncer do útero porção não especificada as taxas foram 1,13 óbitos/100.000 mulheres por câncer do corpo do útero e 6,89 óbitos/100.000 mulheres, respectivamente.

Após a redistribuição dos óbitos classificados por câncer do útero de porção não especificada, obteve-se no período de 1980–2009, uma taxa de mortalidade média por câncer do colo do útero de 14,70 óbitos/100.000 mulheres e 1,96 óbitos/100.000 mulheres por câncer do corpo do útero. Destaca-se que a maior taxa de mortalidade por câncer do colo do útero foi observada em 1980 (20,33 óbitos/100.000 mulheres e a menor taxa em 2009 (10,43 óbitos/100.000 mulheres).

A Tabela 1 apresenta as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero por faixa etária em Minas Gerais pelos quinquênios estudados. As maiores taxas foram observadas nas faixas etárias de 70–74 anos e de 75 e mais anos. Além disso, verificou-se importante redução nas taxas em todas as faixas etárias a partir de 1995–1999, evidenciando o efeito de período. Observa-se que o período entre 1980–1984 apresentou as maiores taxas de mortalidade em todas as faixas etárias e, o período de 2000–2009, as menores taxas.

As taxas de mortalidade nas coortes de nascimento apresentam redução progressiva em todas as faixas etárias. As maiores taxas de mortalidade são observadas nas coortes mais antigas, sendo estas superiores a 20,0 óbitos por 100.000 mulheres.

Dentro de cada coorte de nascimento, observa-se redução nas taxas de mortalidade para as faixas etárias mais jovens, nas quais as taxas de mortalidade foram inferiores a 10,0 óbitos por 100.000 mulheres, a partir da de 1960 e faixa etária de 40-44anos. (Figura1).

Na análise da EAPC observa-se uma redução global nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero nos dois períodos analisados, destacando-se uma maior redução no período de 1995–2009. No período compreendido entre 1980–1994, houve redução de 1,25% (IC95% -1,74 – -0,76,) nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero no estado, e no período de 1995–2009 a redução foi de 2,77% (IC95% -3,63 — -1,91). O período de 1995–2009 apresentou maior número de faixas etárias com redução estatisticamente significativa nas taxas de mortalidade quando comparado ao período de 1980–1994 (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra as mudanças na *deviance*, como medida da bondade do ajuste, na construção sequencial dos modelos *age-period-cohort* (APC). Ambos os modelos, *age-period* (AC) e *age-period* (AP), apresentam melhor ajuste aos dados do que o modelo apenas com a idade e o modelo idade-*drift*. O modelo completo com os três fatores (APC) foi significativamente melhor do que o com dois fatores AP e AC .

Comparando-se ao período de referência definido (1990–1994) verificou-se risco de morte reduzido (risco relativo) entre os anos de 1985–1989, RR=0,91 (IC 95% 0,86–0,96). Na década de 1990, observa-se aumento no risco, apresentando seu maior valor entre 1995–1999, RR=1,02 (IC95% 1,01–1,07). Este risco volta a declinar nos anos 2000, tendo o menor valor entre 2005–2009, RR=0,92 (IC95% 0,84–0,96) (Figura 2).

A análise do efeito da coorte de nascimento evidencia risco elevado de óbito por essa neoplasia nas mulheres que nasceram entre 1900 e 1930. Nesse período, o risco de morte por essa neoplasia variou de 3,26 (IC95% 2,88–3,69), de 1900–1904 a 2,00 (IC 95% 1,85–2,15) no período entre 1935–1939. A partir da década de 1940, observa-se redução progressiva no risco de morte por essa neoplasia, até que este torna-se inferior a 1 nas mulheres que nasceram após a coorte de nascimento de referência (1960–1964). O menor valor foi verificado entre as mulheres da coorte de nascimento entre 1975–1979 (RR=0,82;IC95% 0,69–0,97).

DISCUSSÃO

O estudo mostrou redução significativa na mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais no período estudado, assim como o efeito do período (Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero — PNCCC), evidenciando menor risco de morte a partir dos anos 2000, principalmente para mulheres nascidas após a década de 1960.

Verificou-se grande proporção de registros classificados como câncer de útero de porção não especificada, principalmente na década de 1980 até meados da década seguinte. Tal realidade relaciona-se à baixa cobertura do programa de rastreamento até o final dos anos de 1990, o que aumenta a possibilidade do diagnóstico dessa patologia em estádios avançados dificultando a discriminação exata da topografia da neoplasia afetando as estatísticas de mortalidade por câncer. Desta maneira, a redistribuição dos óbitos classificados como “câncer do útero porção não especificada” se torna necessária para obter taxas de mortalidade mais fidedignas por câncer do colo do útero e câncer do útero¹⁴.

Após a redistribuição, observou-se redução nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais nos últimos 30 anos. Perfil semelhante foi encontrado no país no período de 1981–2006¹⁵. Apesar da redução nas taxas por essa neoplasia ter sido significativa, as mesmas permanecem superiores às encontradas nos países desenvolvidos, usualmente em torno de 5,0 óbitos/100.000 mulheres^{16,17}. Esta realidade pode, em parte, ser explicada pela presença, nesses países, de programas de rastreamento organizados priorizando a identificação e mobilização das mulheres de maior risco para o desenvolvimento dessa doença. Ao passo que, no Brasil, o mesmo é realizado de maneira oportunística e desigual, permitindo que algumas mulheres realizem mais exames do que o preconizado, enquanto que, outras nunca o realizam^{18,19}.

No Brasil, estudos oriundos de taxas resumidas por idade e período de óbito têm sinalizado uma redução nas taxas de mortalidade por essa neoplasia nas últimas três décadas¹⁵. No entanto, nenhum estudo analisou o efeito da coorte de nascimento, um importante fator para o entendimento das doenças.

Em relação ao efeito do período verifica-se aumento do risco de morte por essa neoplasia a partir da década de 1990, atingindo o seu pico no período de 1995–1999, e redução no risco a partir do ano 2000, perfil que é mantido até 2009.

O aumento do risco de morte por câncer do colo do útero nos anos de 1990 pode estar relacionado à melhoria da qualidade da informação, tendo em vista que na década de 1980 havia grande proporção de registros de óbitos classificados como causa mal definidas e, à baixa cobertura do exame citológico no início da década²⁰. Em 1994 foi identificado que 37,0% das mulheres brasileiras na faixa etária de 35 a 49 anos nunca haviam realizado o exame Papanicolaou, sendo esse percentual de 32,0% na região Sudeste²¹. Após a implantação do PNCCC em 1998, intensificou-se a oferta e foi ampliado o acesso ao exame de rastreamento. Os dados das Pesquisas Nacionais por Amostra de Domicílios (PNAD) de 2003²² e 2008²³ apresentaram, respectivamente, entre mulheres com 25 anos ou mais, uma cobertura de 75,8 e 83,2% do preventivo ginecológico no estado de Minas Gerais.

A avaliação do risco de morte por câncer do colo do útero nas coortes de nascimento evidenciou que as mulheres nascidas entre 1900–1930 apresentaram risco elevado de morte por essa neoplasia. Essas mulheres iniciaram sua atividade sexual na década de 1920 e 1940, período no qual o país estava passando por fortes mudanças, tais como o aumento da urbanização, imigração e industrialização, aumentando a exposição dessas a agentes potencialmente cancerígenos. Além disso, o câncer era visto como uma doença incurável e não havia a prática da prevenção secundária para essa neoplasia^{11,18}.

As coortes de nascimento a partir de 1940 vivenciam uma redução progressiva no risco de morte, verificando-se um efeito de proteção ($RR < 1$) nas mulheres nascidas após 1960, o que merece melhor investigação em outros estudos específicos.

É possível que, entre as mulheres pertencentes à coorte de nascimento de 1930–1940, a introdução de medidas para a assistência e prevenção do câncer tenha apresentado alguma influência nas taxas de mortalidade.

Na década de 1940, são iniciadas atividades pioneiras de profissionais que trouxeram a prática da citologia e da colposcopia para o Brasil. Destaca-se que em 1958, nas cidades do Rio de Janeiro e Belo Horizonte, foram realizados cursos de colposcopia lecionados pelo médico alemão Hans Hinselmann, inventor do colposcópio em 1924¹⁸. Também, criou-se o Serviço Nacional do Câncer em 1941 e, em 1956, as Pioneiras Sociais que tiveram importante papel na prevenção do câncer do colo do útero. Nesse mesmo período, Clovis Salgado, professor de Ginecologia da Universidade Federal de Minas Gerais, inaugurou dois ambulatórios chamados Posto de Combate ao

Câncer de Cruz Vermelha, nestes serviços a detecção do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras era baseada no “triplo modelo” (colposcopia, Papanicolaou e, se necessário, biópsia da lesão encontrada)¹⁸. Essas medidas preventivas e curativas atingiram uma pequena parcela da população. Reflexo dos baixos investimentos públicos na prevenção e assistência dessa doença, pois o país ainda priorizava o tratamento e a prevenção das doenças infectocontagiosas^{11,18}.

O efeito de proteção observado nas mulheres nascidas após a década de 1960 pode ser relacionado aos programas para a prevenção e controle do câncer do colo do útero introduzidas no país a partir da década de 1980, quando as primeiras ações de rastreamento para a doença foram introduzidas no Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM). Contudo, foi somente com a introdução do PNCCC, no final da década de 1990, que se deu a grande expansão da prevenção e controle dessa neoplasia em território nacional. Esse programa permitiu a adoção de estratégias para estruturação da rede assistencial, estabelecimento de um sistema de informação para o monitoramento das ações e dos mecanismos para mobilização e captação de mulheres, assim como a definição das competências nos três níveis de governo. Destaca-se que esse programa aumentou em 81,0% o número de exames preventivos realizados pelo SUS anualmente, no período de 1995–2003^{11,18}.

Os resultados da análise do efeito APC indicam que a redução na mortalidade por essa neoplasia em Minas Gerais pode estar relacionada à expansão das ações de prevenção e controle do câncer do colo do útero, as quais foram implantadas e intensificadas em todo o país a partir de 1998 com a primeira Campanha Nacional do “Viva Mulher”¹⁸.

Os resultados do presente estudo de que a redução nas taxas de mortalidade por essa neoplasia esteja relacionado ao efeito do programa de prevenção e controle do câncer do colo do útero (efeito do período) vão ao encontro aos achados dos estudos desenvolvidos no Reino Unido (1950–1997)²⁴, Suécia (1953–1995)²⁵e, no próprio estado de Minas Gerais (1980–2005)¹¹. Os autores destes estudos concordam que esses decréscimos na mortalidade seriam melhores explicados pela implementação do programa de rastreamento do câncer, ao invés de ser consequência do efeito da coorte de nascimento.

Esses resultados, no entanto, vão de encontro aos observados em Shandong, China (1970–1992)²⁶e na Espanha (1951–1991)²⁷, pois nesses a redução nas taxas de

mortalidade esteve relacionada ao efeito de coorte em função da diminuição da exposição aos fatores de risco relacionados a este tipo de câncer. Pois na China houve fechamento de bordéis, proibição da prostituição e a instituição da política do filho único por casal. Do mesmo modo, na Espanha as mulheres apresentavam, iniciação sexual tardia, número reduzido de parceiros sexuais, e houve difusão tardia da contracepção hormonal, o que pode estar associado às baixas taxas de mortalidade por essa neoplasia até 1975. Além do que, até 1976, o adultério era considerado crime nesse país. E no período de estudo, nos dois países as ações de combate ao câncer do colo do útero eram regionalizadas e cobriam uma pequena parte da população feminina^{26,27}.

As limitações do estudo estão relacionadas à qualidade da informação e ao fato dos modelos APC ainda estarem em desenvolvimento.

Verificou-se grande proporção de registros classificados como câncer de útero de porção não especificada, principalmente na década de 1980 até meados da década seguinte. Buscou-se corrigir esse problema realizando a redistribuição desses óbitos de acordo com a proporção dos registros certificados para cada uma das categorias, por faixa etária e ano de ocorrência.

Os modelos APC ainda estão em desenvolvimento, sendo que os resultados obtidos variam de acordo com as suposições utilizadas na construção dos modelos. Na última década foram publicados artigos que discutem aspectos metodológicos na especificação dos modelos e na resolução do problema da não identificação do modelo completo^{14,28}. Além disso, o modelo de Poisson possui como pressuposto a igualdade da média e variância, o que na prática dificilmente é alcançado²⁹. A variância geralmente é maior que a média, ocasionando o fenômeno conhecido como “superdispersão” que, quando não detectado e corrigido, ocasiona uma estimação incorreta dos erros padrão e, conseqüentemente, uma avaliação incorreta da significância dos parâmetros²⁹.

Uma alternativa para correção da superdispersão dos dados é a utilização do modelo Quasi-Poisson²⁹. Salienta-se que esse modelo foi ajustado, contudo, os resultados não diferiram dos obtidos pelo modelo de Poisson.

O presente estudo evidenciou a importância da implantação e consolidação de um programa de rastreamento na redução do risco de morte por câncer do colo do útero, mesmo nas mulheres com maior exposição aos fatores de risco para essa neoplasia. Tendo em vista a existência de efeito protetor ($RR < 1$) nas mulheres nascidas após a

década de 1960, as quais foram fortemente influenciadas pela revolução sexual e cultural iniciada nessa década, a qual promoveu fortes mudanças nos hábitos de vida aumentando a exposição a fatores de risco associados a este tipo de câncer. Pode-se inferir que o possível aumento do risco de infecção pelo vírus HPV não teve maior repercussão na mortalidade em função da existência de uma medida de proteção efetiva, hipótese que deve ser melhor analisada em estudos posteriores.

CONCLUSÃO

A ampliação das ações de prevenção e controle do câncer do colo do útero no SUS no final da década de 1990 foram acompanhadas de redução significativa nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, contudo, as taxas do estado de Minas Gerais continuam superiores às de países desenvolvidos. Esforços devem ser realizados de forma a garantir: a inclusão no rastreamento de todas as mulheres das faixas etárias recomendadas; valorização, identificação e mobilização das mulheres que pouco frequentam o serviço de saúde; a melhora da qualidade dos exames e o diagnóstico, bem como o tratamento adequado a todos os casos detectados.

REFERÊNCIAS

1. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K, Yood MU, Gilbert J, Taplin SH. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in screening process. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(9):675-83.
2. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, Goldie SJ, Harper DM, Kinney W, Moscicki AB, Noller KL, Wheeler CM, Ades T, Andrews KS, Doroshenk MK, Kahn KG, Schmidt C, Shafey O, Smith RA, Partridge EE; Gynecologic Cancer Advisory Group, Garcia F. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):7-28.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2):69-90.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2011. 118 p.
6. Minas Gerais (estado). Secretaria de Estado de Saúde. Subsecretaria de Vigilância em Saúde. Análise de situação de saúde em Minas Gerais 2010. Minas Gerais; 2010. 327 p.
7. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics.* 1983; 39(2):311-24.
8. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health.* 1991;12:425-57.
9. Robertson B, Gandini S, Boyle P. Age period-cohort models: a comparative study of available methodologies. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(6):569-83.

10. Alves CMM, Bastos RR, Guerra MR. Mortality due to cancer of the uterine cervix in the state of Minas Gerais, Brazil, 1980-2005: period and cohort analysis. *Cad Saúde Pública*. 2010; 26(7):1446-56.
11. Doll R, Payne P, Waterhouse J. *Cancer in five continents: a technical report*. Berlin:Springer-Verlag;1966.
12. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates I: Age-period and Age-Cohort models. *Statistics in medicine*. 1987; 6 (1): 468-481.
13. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M. Epi: a package for statistical analysis in epidemiology. [cited 2010 Oct 10]. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=Epi>
14. Loos AH, Bray F, Mccarron P, Weiderpass E, Hakama M, Parkin DM. Sheep and goats: separating cervix and corpus uteri from imprecisely coded uterine cancer deaths, for studies of geographical and temporal variations in mortality. *Eur J Cancer*. 2004;40(18): 2794-803.
15. Silva GA, Girianelli VR, Gamarra CJ, Bustamante-Teixeira MT. Cervical cancer mortality trends in Brazil, 1981-2006. *Cad. Saúde Pública*. 2010;26(12):2339-407.
16. Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Cervical cancer mortality in young women in Europe: pattern and trends. *Eur J Cancer*. 2000;36(17):2266-71.
17. Bosseti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Trends in mortality in Americas, 1970-2000. *Ann Oncol*. 2005; 16(3):489-511.
18. Teixeira LA, Löwy I. Imperfect tools for a difficult job: colposcopy, 'colpocytology' and screening for cervical cancer in Brazil. *Soc Stud Sci*. 2011; 41(4):586-608.
19. Martins LFL, Thuler LC, Valente JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(8):485-92.

20. Paes NA, Albuquerque MEE. Avaliação da qualidade dos dados populacionais e cobertura dos registros de óbitos para as regiões brasileiras. *Rev Saúde Pública*.1999;33(1):33-43.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino. Rio de Janeiro; 1996.
22. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2003. Acesso e utilização dos serviços de saúde. Rio de Janeiro; 2005.169 p.
23. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2008 – Um panorama da Saúde no Brasil. Acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde 2008. Rio de Janeiro; 2010. 245 p.
24. Sasiene P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trend with an age, period and cohort model. *BMJ*.1999; 318(7193):1244-5.
25. Bergström R, Sparén P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer*.1999;81(1):159-66.
26. Li H, Jin S, Xu H, Thomas DB. The decline in the mortality rates of cervical cancer and plausible explanation in Shandong, China. *Int J Epidemiol*. 2000;29(3):398-404.
27. Llorca J, Prieto MD, Delgado-Rodriguez M. Increase in cervical cancer mortality in Spain, 1951-1991. *J Epidemiol Community Health*. 1999; 53(7):408-11.
28. Holford TR. Approaches to fitting age-period-cohort models with unequal intervals. *Stat Med*. 2006; 25(6):977-93.
29. Hoef JMV, Boveng P. Quasi- Poisson Vs Negative Binomial Regression:How should we model overdispersed count data? *Ecology*.2007;88(11):2766-2772.

Tabela 1. Mortalidade por câncer do colo do útero, no estado de Minas Gerais, 1980 a 2009.

Faixa etária (anos)	1985–		1995–		2000–2004	2005–2009
	1980–1984	1989	1990–1994	1999		
30–34	3,07	2,07	3,03	2,43	1,58	1,80
35–39	5,71	5,14	4,75	4,45	3,71	3,69
40–44	10,35	9,03	9,37	9,18	6,72	6,45
45–49	16,37	15,38	14,01	12,95	10,10	7,63
50–54	22,72	22,72	19,12	17,05	12,81	11,23
55–59	24,53	27,04	25,32	19,31	16,37	13,18
60–64	28,72	26,40	24,69	22,54	20,08	17,41
65–69	33,49	27,05	29,52	27,03	23,02	22,16
70–74	40,19	38,31	33,82	32,35	28,85	26,39
75 e +	55,65	50,01	49,90	41,89	36,95	35,32
Taxa*	18,90	17,61	16,79	14,92	12,35	11,04

*Taxa padronizada pelo método direito população de referência população mundial proposta por Segi e corrigida por Doll e Payne¹¹ e corrigidas com redistribuição proporcional dos óbitos classificados como “útero porção não especificada”.

Fonte: SIM/DATASUS

Tabela 2. Variação percentual anual estimada das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.

Faixa etária (anos)	1980–1994		1995–2009		IC95%	IC95%
	EAPC%	IC95%	EAPC%	IC95%		
30–34	-0,93	-5,23	3,57	-2,77*	-5,29	-0,18
35–39	-1,57	-3,93	0,84	-1,94	-4,56	0,75
40–44	-1,83	-3,65	0,02	-3,27*	-5,36	-1,13
45–49	-1,35	-4,02	1,40	-5,37*	-7,06	-3,65
50–54	-1,74	-3,70	0,25	-3,80*	-5,69	-1,88
55–59	-0,09	-1,81	1,66	-3,41*	-5,86	-0,90
60–64	-2,08*	-4,04	-0,07	-2,48*	-4,61	-0,31
65–69	-0,66	-2,49	1,20	-1,96	-4,20	0,33
70–74	-2,09	-4,20	0,06	-1,98*	-3,75	-0,17
75 e +	-0,61	-2,34	1,16	-1,92*	-3,27	-0,55
Anual	-1,25*	-1,74	-0,76	-2,77*	-3,63	-1,91

*EAPC: variação percentual anual estimada; IC95%: intervalo de confiança de 95%; *estatisticamente diferente de zero (teste *t* de Student bicaudal $p \leq 0,05$)

Tabela 3. Ajustes para os modelos do efeito *age-period-cohort* para a mortalidade por câncer do colo do útero, no estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.

Modelos	Graus de liberdade	Deviance residual	Valor p ($> \chi$)
Idade	54	630,82	
Idade- <i>drift</i> *	53	121,05	<0,00001
Idade-coorte	49	92,76	<0,00001
Idade-período-coorte	45	49,15	<0,00001
Idade-período	49	78,53	<0,00001
Idade- <i>drift</i> **	53	121,05	<0,00001

*tendência linear do logarítmo das taxas específicas de idade ao longo do tempo e, é igual à soma das inclinações do período e da coorte ($\beta_L + \gamma_L$), onde β_L e γ_L são a tendência linear para o período e a coorte, respectivamente;

**tendência longitudinal da idade é igual à soma da idade e da inclinação do período ($\alpha_L + \beta_L$), onde α_L e β_L são a tendência linear da idade e do período, respectivamente.

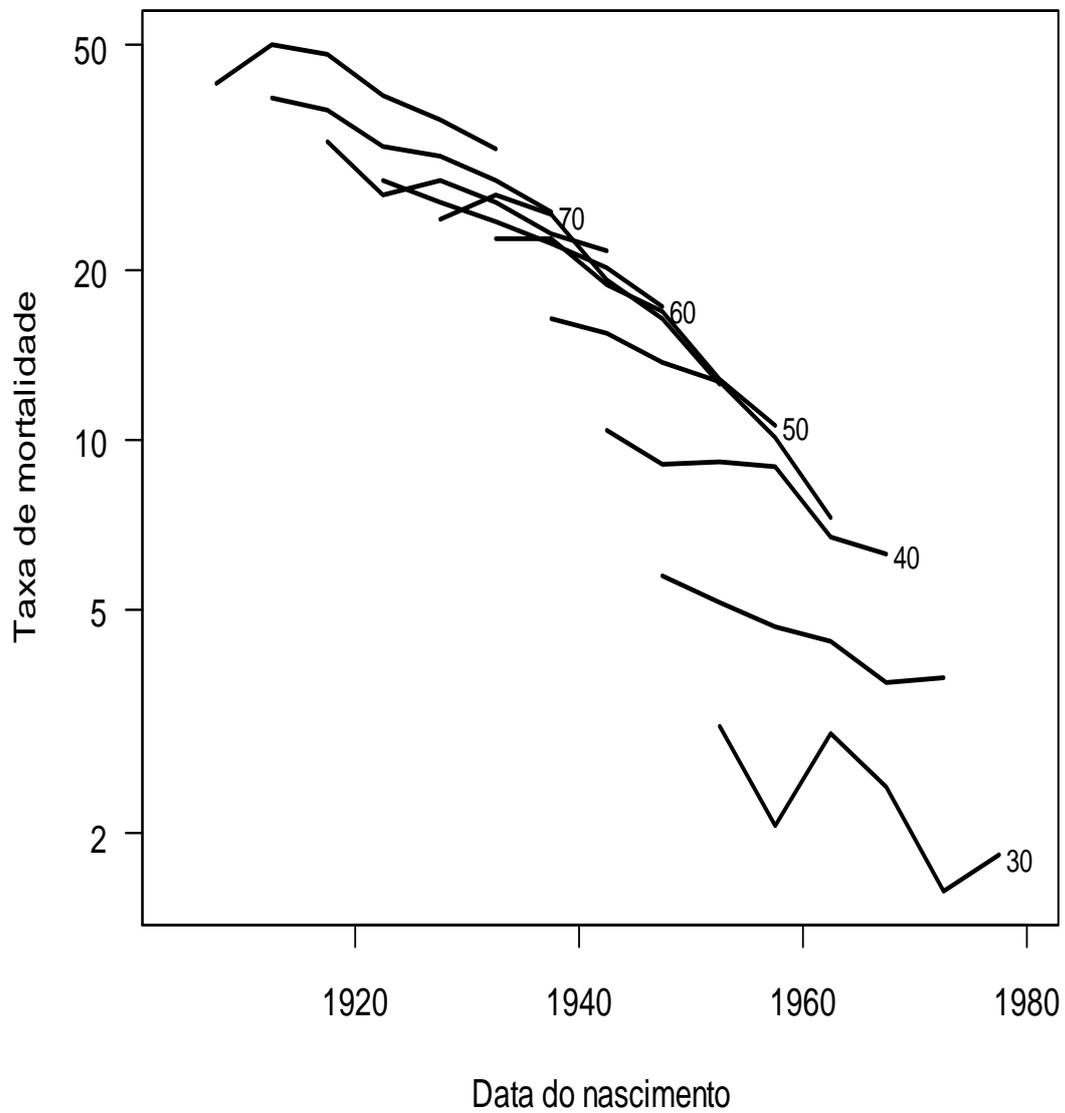


Figura 1. Gráfico das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, coorte de nascimento por idade, no estado de Minas Gerais, 1980 a 2009.

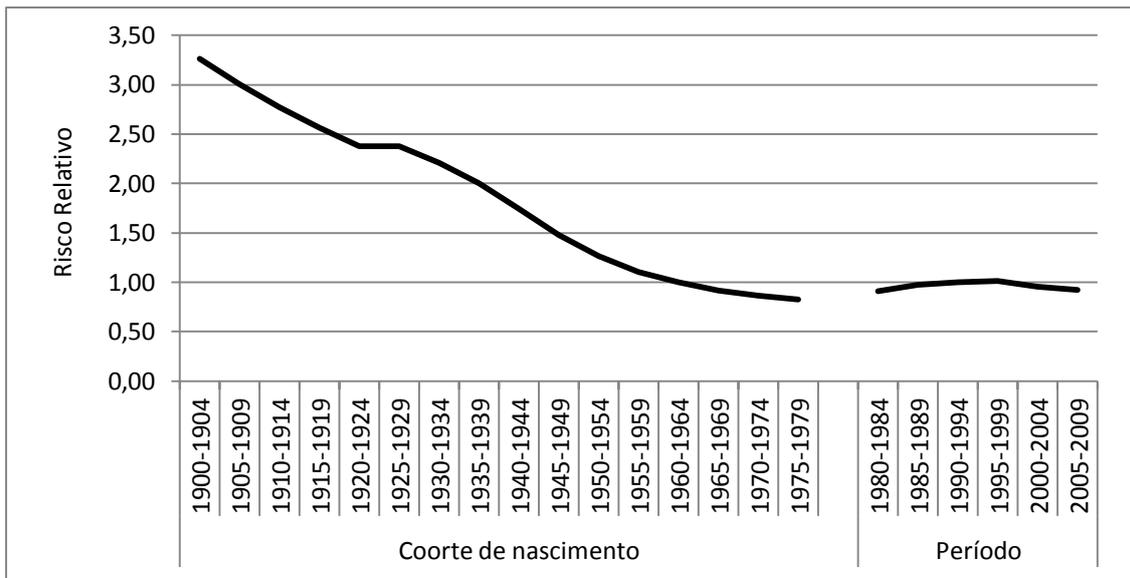


Figura 2. Resultados do modelo APC ajustado para a mortalidade por câncer do colo do útero, no Estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.

7. Considerações finais

Os resultados do presente estudo evidenciam redução na mortalidade por câncer do colo do útero, nos últimos trinta anos, nos municípios do Rio de Janeiro, São Paulo e no Estado de Minas Gerais, sendo esse decréscimo mais significativo nos anos 2000 e nas mulheres nascidas após a década de 1960. Esse cenário, provavelmente é fruto, do programa de prevenção e controle do câncer do colo do útero (PNCCC) implementado no Brasil no final da década de 1990, o qual ampliou o acesso e a cobertura tanto ao exame citopatológico, quanto ao tratamento das suas lesões precursoras e dos casos de câncer invasivo. Tendo em vista que as mulheres nascidas após a década de 1960 sofreram forte influência da revolução sexual e cultural iniciada nesta década, a qual promoveu fortes mudanças nos hábitos de vida aumentando a exposição aos fatores de risco associados ao câncer do colo do útero, pode-se concluir que a implementação e a intensificação do programa de prevenção e controle do câncer do colo do útero (PNCCC) teve impacto na redução do risco de morte, inclusive das mulheres com maior exposição aos fatores de risco para essa doença, já que as mulheres nascidas após a década de 1960 apresentaram $RR < 1$. Pode-se inferir que o possível aumento do risco de infecção pelo vírus HPV não teve maior impacto na mortalidade devido à existência de uma medida de proteção efetiva, hipótese que deve ser melhor investigada em futuros estudos. Além disso, verificou-se redução do risco de morte ($RR < 1$), a partir dos anos 2000, apresentando os menores valores no período de 2005-2009.

Apesar dessa redução ser significativa, as taxas de mortalidade nas três localidades continuaram superiores a 10,0 óbitos/100.000 mulheres, valor superior as taxas apresentadas pelos países desenvolvidos, nos quais as taxas são inferiores a 5,0 óbitos/100.000 mulheres. Tal realidade pode ser explicada, em parte, pelas características do programa de rastreamento brasileiro, o qual não prioriza a identificação e a mobilização de mulheres de maior risco para o desenvolvimento dessa doença, permitindo que muitas mulheres realizem mais exames do que o preconizado, enquanto outras nunca o realizem, sobretudo as mulheres de maior vulnerabilidade para essa neoplasia. Estas são mulheres de baixo nível socioeconômico, baixa escolaridade e baixa renda familiar¹⁸, que certamente são as que estão morrendo por câncer do colo do

útero (mulheres negras, com baixa escolaridade, donas de casa, e residindo nos bairros com as piores condições socioeconômicas)^{38,125}.

Esforços devem ser realizados de forma a garantir: a inclusão no rastreamento de todas as mulheres das faixas etárias recomendadas; valorização, identificação e mobilização das mulheres que pouco frequentam o serviço de saúde, já que há evidências que o nível de escolaridade e o nível socioeconômico não interferiram na submissão do exame de rastreamento para câncer do colo do útero e câncer de mama, nos países da Europa que possuíam programa de rastreamento organizado. Além disso, é necessário melhorar a qualidade do exame preventivo ginecológico, bem como fornecer tratamento adequado a todos os casos detectados.

As limitações do estudo estão relacionadas à qualidade da informação e ao fato dos modelos APC ainda estarem em desenvolvimento.

Observou-se uma grande proporção de registros de óbitos classificados como câncer do útero porção não especificada, sobretudo, na década de 1980 até meados da década seguinte. Buscou-se corrigir esse problema realizando a redistribuição desses óbitos de acordo com a proporção dos registros certificados para cada uma das categorias por faixa etária e ano de ocorrência.

Os modelos APC assumem que número de casos em cada grupo de idade (A), período (P) e coorte (C) seguem uma distribuição de Poisson. Essa distribuição de probabilidade possui como pressuposto a igualdade da média e da variância, o que é dificilmente alcançado, pois geralmente a variância é maior que a média, ocasionado o fenômeno conhecido como “superdispersão”. No presente estudo, utilizaram-se os modelos Quasi-Poisson como uma alternativa para corrigir a superdispersão. Ademais, os modelos APC ainda estão em desenvolvimento, não havendo uma solução definitiva para a correção do *noindentifiability problem*, e os resultados obtidos variam de acordo com as suposições utilizadas na construção dos modelos.

No terceiro artigo aplicamos três metodologias: métodos não paramétricos^{46,116}, funções de penalização¹¹² e funções estimáveis^{2,108}. As duas últimas procuram solucionar o problema de não identificação dos parâmetros do modelo completo. Os resultados indicam não ser possível utilizar as funções de penalização de maneira isolada na análise do efeito APC, pois para a minimização da função de penalidade são realizadas restrições arbitrárias que não consideram as características biológicas da

doença. Além disso, as coortes de nascimento recebem maior peso, do que a idade e o período, pelo simples fato de haver mais coortes de nascimento do que os outros fatores na tabela das taxas. Essa abordagem geralmente evidencia a ausência do efeito do período, quando outras metodologias sugerem ser esse o efeito mais significativo na evolução das taxas. Sendo assim, o emprego das funções estimáveis é mais indicado, pois na identificação dessas funções (combinações lineares dos efeitos) não se aplica restrições arbitrárias e não existe uma tendência de dar maior significância estatística a um efeito do que ao outro.

A implementação dos métodos não paramétricos serve como um complemento aos métodos paramétricos, tanto na fase inicial de construção dos modelos quanto na fase de interpretação dos resultados. Os métodos não paramétricos utilizados de maneira isolada, não permitem quantificar a influência dos efeitos da coorte de nascimento e do período sobre as taxas observadas, pois são exploratórios. No entanto, quando inferências podem ser realizadas com essa metodologia, elas têm a vantagem de não exigirem suposições sobre a distribuição da variável resposta.

8.REFERÊNCIAS

1. Risi JB, Nogueira RB. As condições de saúde no Brasil. In:Finkelman J, editor. Caminhos da saúde pública no Brasil. Rio de Janeiro. Ed. Fiocruz; 2002. p.109-233.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. INCA, 2009. [monografia na internet]. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2009. [citado em 25 de nov 2009]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091124.pdf>
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2011; 61(2): 69-90.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer.Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero/Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. 104p.
5. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. CA Cancer Journal Clinicians. 2007; 57(1):.7-28.
6. Taplin SH, Ichikawa L, Yood MU, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, et al.Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in screening process. J Natl Cancer Inst.2005; 97(9): 675-83.
7. Teixeira AL, Löwy I. Imperfect tools for a difficult job: Colposcopy, “colpocytogy” and screening for cervical cancer in Brazil. Soc Studies of Science.2011; 41(4):586-608.
8. Silva AG, Girianelli VR, Guamarra CJ, Bustamante-Teixeira MT. Cervical cancer mortality trends in Brazil,1981-2006. Cad.Saúde Pública.2010; 26(12):2339-2407.
9. Fonseca LAM, Eluf-Neto J, Wunsch Filho V. Cancer mortality trends in brazilian state capitals, 1980-2004. Rev Assoc Med Bras. 2010; 56(3): 309-12.
10. Wunsch Filho V, Moncau JE. Mortalidade por câncer no Brasil de 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. Revista da Associação Médica Brasileira. 2002; 48(3): 250-7.
11. Fonseca, L.A.M; Ramacciotti, A.S; Eluf Neto, J. Tendência de mortalidade do útero no Município de São Paulo entre 1980 e 1999. Cad Saúde Publica. 2004; 20(1):136-142

12. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics*.1983; 39(1):311-324.
13. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Publ Health*. 1991; 12(1): 425-57.
14. Robertson B, Gandini S, Boyle P. Age period-cohort analysis of chronic disease rates I: Modelling approach. *J Clin Epidemiol*. 1999; 52(6): 569-83.
15. Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cervical Cancer mortality in young women in Europe : patterny and trends. *Eur J Cancer*. 2000; 36(1): 2266-2271.
16. Bosseti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Trends in mortality in Americas, 1970 a 2000. *Annal Oncol*. 2005; 16(1): 489-511.
17. Palência L, Espelet A, Rodríguez-Sanz M, Puigpino R, Pons-Vigué M, Pasarini MI, Spaeda T et.al. Socio-economic inequalities in breast and cervical cancer screening practices in Europe: influence of the type of screening program. *International Journal of Epidemiology*. 2010; 39:757–765.
18. Martins, L.F.L; Thuler, L.C; Valente, J.G. Cobertura do exame de Papanicolau no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(8):485-492.
19. World Health Organization. *Global Action Against Cancer*. 1 ed, p-24, 2003.
20. World Health Organization. *International Union against Cancer. Global Action Against Cancer*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. [serial on the internet]. 2003 [cited 2009 oct 10] [about 14 p.]. Available from: <http://www.who.int/cancer/media/en/788.pdf>.
21. Freeman, HP. Poverty, Culture and Social Injustice: Determinants of Cancer Disparities. *CA Cancer Journal Clinicians*. 2004; 54(1): 72-77.
22. Ward E, Jemal A, Cokkinides V. Cancer disparities by race/ ethnicity and socioeconomic status. *CA Cancer Journal Clinicians*. 2004; 54(1):78-93
23. Silva GA, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG. Cancer mortality trends in Brazilian state capitals and other municipalities between 1980 and 2006. *Rev Saúde Pública* 2011;45(6):1-9.
24. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P, Global cancer statistics 2002. *Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
25. Bocciolone LLA, Vecchia C, Lucchinif F. Trends in uterine mortality in the Americas 1955-1988. *Gynecol Oncol*. 1993; 51(1): 335-344.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro. 2003; v(3): 208 p il.
27. Gamarra CJ, Valente JG, Silva GA. Correção da magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil, 1996–2005. *Rev Saúde Pública* 2010; 44(4): 629-38.
28. Guimarães RM, Muzi CD, Ayres ARG, Ribeiro MS, Chagas CC, Oliveira JSC. Aplicação de Três Técnicas para Avaliação de Tendência de Mortalidade por Câncer do Colo do Útero em Série Temporal no Brasil, 1980-2009. *Rev Bras Cancerol* 2012; 58(3): 359-367.
29. Gamarra CJ, Valente JG, Silva GA. Magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero na Região Nordeste do Brasil e fatores socioeconômicos. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 28(2): 100-06.
30. Carvalho JN. Mortalidade por câncer de colo uterino no estado do Pará, 1980-1997. [dissertação]. Belém (PA): Universidade Federal do Pará; 2001. citado em 10 out 2010]. Disponível em: <http://teses.icict.fiocruz.br/pdf/carvalhojnm.pdf>.
31. Santos JANC, Rêgo MAV. Tendência de mortalidade por câncer do colo do útero em Salvador e no Estado da Bahia, Brasil, de 1980 a 2007. *Rev Baiana de Saúde Pública*. 2011; 35(3):722-33
32. Alves CMM, Guerra MR, Bastos RR. Tendência de mortalidade por câncer de colo de útero para o Estado de Minas Gerais, Brasil, 1980-2005. *Cad. Saúde Pública*. 2009;25(8):1693-1700.
33. Alves CMM, Bastos RR, Guerra MR. Mortality due to cancer of the uterine cervix in the state of Minas Gerais, Brazil, 1980-2005: period and cohort analysis. *Cad Saúde Pública*, 2010; 26(7):1446-56.
34. Müller EV, Biazevic MGH, Crosato EM. Tendência e diferenciais socioeconômicos da mortalidade por câncer do colo do útero no Estado do Paraná (Brasil), 1980-2000. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011; 6(5): 2495-2500.
35. Kalakun L, Bozzetti MC. Evaluation of uterine cervical cancer mortality from 1979 to 1998 in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Cad Saúde Pública*.2005; 21(1):299-305.
36. Hallal ALC; Gotlieb SLD & Latorre MRDO. Evolucao da mortalidade por neoplasias malignas no Rio Grande do Sul, 1979-1995. *Rev bras epidemiol*.2001;4 (3).

37. Latorre MRDO. Câncer em Goiânia: análise da incidência e da mortalidade no período de 1988 a 1997. [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2001.
38. Mendonça VG, Lorenzato FRB, Mendonça JG, Menezes TC, Guimarães MJB. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. *Rev Bras Ginecol Obstet.*2008; 30(5): 248-55.
39. Antunes JLF, Wünsch-Filho V. The effect of performing corrections on reported uterine cancer mortality data in the city of São Paulo. *Braz Med Biol Res.*2006; 39(8): 1091-1099.
40. Derossi SA, Paim JS, Aquino E, Silva LMV. Evolução da mortalidade e anos potenciais de vida perdidos por câncer cérvico-uterino em Salvador (BA), 1979-1997. *Rev Bras Cancerol.* 2001;47(2):163-70.
41. Rodriguez AD. Bustamante-Teixeira MT. Mortalidade por câncer de mama e câncer de colo do útero em município de porte médio da Região Sudeste do Brasil, 1980-2006. *Cad. Saúde Pública.* 2011; 27(2): 241-248.
42. Nakashima JP, Koifman S, Koifman RJ. Tendência por neoplasias malignas selecionadas em Rio Branco, Acre, Brasil, 1980-2006. *Cad. Saúde Pública.* 2011; 27(6): 1165-1174.
43. Paes NA, Albuquerque MEE. Avaliação da qualidade dos dados populacionais e cobertura dos registros de óbitos para as regiões brasileiras. *Rev Saúde Pública.* 1999; 33(1): 33-43.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2005: uma análise da situação de saúde no Brasil– Brasília: Ministério da Saúde, 2005.822 p
45. Loos AH, Bray F, Mccarron P, Weiderpass E, Hakama M, Parkim DM. Sheep and goats: separating cervix and corpus uteri from imprecisely coded uterine cancer deaths, for studies of geographical and temporal variations in mortality. *Eur J Cancer.* 2004;40(18): 2794-803.
46. Tarrone RE, Chu KC. Implications of birth cohort patterns in interpreting trends in breast cancer rates.*J Natl Cancer Inst.*1992;84(18):1402-1410.
47. Smeltzer SC, Gare B G. Função Reprodutora. In: Smeltzer SC, Gare BG, editor. *Tratado de Enfermagem médico-cirúrgica.* Ed Guanabara- Koogan; 2002. p- 1135-1221.

48. Koss LG, Compel C. Citologia Ginecológica e suas bases anátomo –clínicas, Ed Manole. São Paulo, 1997.
49. Silva RLA. Oncogenes e Genes supressores de tumor. In: Ferreira CG, Rocha JC. Oncologia Molecular. São Paulo. Ed Atheneu; 2004, p.29-42.
50. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Peto J. et al. Prevalence for human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC). J Natl Cancer Inst. 1995; 87:796-802.
51. Lima JR SF, Fernandes MCC, Heráclio AS, Maia MMD. Prevalência de genótipos do papilomavírus humano: comparação entre três métodos de detecção em pacientes de Pernambuco, Brasil. Rev. Bras Ginecol Obst. 2011;3(10): 315-20.
52. Mahdavi Ali, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical câncer: promises and challenges. The oncologist. 2006;10(1):528-538.
53. Zeferino LC, Derchin F. Cervical cancer in the developing world. Best Practice and Research Clinical Obstetric and Gynecol. 2006; 20(3): 339-354
54. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhost TJ, et al. Relation of human papillomavirus status cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. Lancet 1999; 354(1): 20-25
55. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. N Engl J Med. 2003; 348(1): 489–490.
56. Gravit PE. The knows of HPV natural history. J Clin Invest. 2011;121(12):4593-9.
57. Schiffman, M., Kjaer, S.K. 2003. Chapter 2: natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2004;31:14–19.
58. Schiffman M, Philip MD, Castle E. Human Papillomavirus Epidemiology and Public Health. Arch Pathol Lab Med. 2003; 127:930–934.
59. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, Chambers JC, Tashiro CJ, Chimera J, Reingold A, Manos MM. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. JAMA, 1991; 265(1): 472–477.
60. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med. 1998; 338(1):423-28.

61. Kulasingnam SI, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, Koutsky LA. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA*. 2002;288(14):1749-57.
62. Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:453-459.
63. Ayres ARG, Silva GR. Prevalência de infecção do colo do útero pelo vírus HPV no Brasil: revisão sistemática. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(5):963-74.
64. Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cancer in Brazil. *Br J Cancer*. 1994; 69(1): 114-9.
65. Lorenzato F, Ho L, Terry G, Singer A, Santos LC, de Lucena Batista R, et al. The use of human papillomavirus in detection of cervical neoplasia in Recife (Brazil). *Int J Gynecol Cancer*. 2000; 10(2):143-50.
66. Baldez da Silva MFPT, Guimarães V, Silva MAR, do Amaral CMM, Beçak W, Stocco RC, Freitas AC, Crovella S. Frequency of human papillomavirus types 16,18,31 and 33 and sites of cervical cancer lesions in gynecological patients from Recife, Brazil. *Genetics and Molecular Research*. 2012; 11(1): 462-466.
67. Noronha V, Melo W, Villa LL, Macedo R, Bisi F, Mota R, Sassomoto K, Monteiro T, Linhares A. Human papillomavirus associated with uterine cervix lesions. *Rev. Soc Bras Med Trop*. 1999;32(1):235-240.
68. Rabelo-Santos SH, Zeferino L, Villa LL, Sobrinho JP, Amaral RG, Magalhães AV. Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiânia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; 98(2):181-4.
69. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, Angström T, Dillner J. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1332-8.
70. Appleby P, Beral V, Berrington GA, Colin D, Franceschi S, Goodill A. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women

without carcinoma of the cervix and 23017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006; 118(6): 1481-95.

71. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer Cj, Snijders P, Bosch FX, de San Jose S et al. Multi-center Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control*. 2003; 14(9): 805-14.

72. Moreno V., Lorincz A., Meijer C.J., Shah,K., Munoz,N., and Bosch,F.X. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric casecontrol study. *Lancet*. 2002; 359, 1085-1092.

73. Muñoz N., Lorincz A., Meijer,C.J., Shah,K., and Bosch,F.X. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002; 359, 1093-1101.

74. Gram IT, Austin H, Salterberg H. Cigarette smoking and incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade III and cervical cancer. *Am J Epidemiol*.1992.; 135(4): 341-6.

75. Helberg D, Nilson S, Haley NJ, Hdefman D, Wynder E. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine e cotidine in serum cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am J Obst Gynecol*.1988; 158(4): 910-3.

76. Haverkos H, Rohrer M, Pickworth W. The cause of invasive cervical cancer could be multifactorial. *Biomed Pharmacother*. 2000; 54(1): 54-9.

77. Holschneider CH, Baldwin RL, Tumber K, Aoyama C, Karlan BY. The fragile histidine triad gene: a molecular link between cigarette smoking and cervical cancer. *Clin Cancer Res*.2005; 15(16): 5756-63.

78. Castellsague´ X, Munhöz N. Cofactors in Human PapillomavirusCarcinogenesis Role of Parity Oral Contraceptives,and Tobacco Smoking. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2003; 31(1): 21-9.

79. Kim, S.W; Yang, J.S. Human Papillomavirus Type 16 E5 Protein as a Therapeutic Target. *Yonsei Medicine Journal*. 2006; 47(1): 1-14.

80. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A et.al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2004; 364. (1): 1757–65.

81. Costa, R.L; Petta, C.A; Andrade, R.P High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18. L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br. J. Cancer.* 2006;4(11):459-66.
82. Kjaer SK, Kristján S,Iversen OE,Hernandez-Ávila M,Wheeler C,Perez G et.al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res.*2009;2(10): 868-878.
83. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males. *MMWR.* 2011;60(5): 1705-1708.
84. World Health Organization. Human Papillomavirus vaccines. WHO paper. *Wkly Epidemiol Rec.*2009;84(15): 117-32.
85. Corrêa FM, Russomano FB. Novas tecnologias de prevenção do câncer do colo do útero: Quem beneficia? *Rev Bras Cancerol.*2012;58(3):525-527.
86. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization;1968.
87. Norman AH, Tesser CD. Prevenção quaternária na atenção primária à saúde: uma necessidade do Sistema Único de Saúde. *Cad. Saúde Pública.* 2009; 25(9): 2012-2020.
88. Fahey MT, Irwing L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap Test Accuracy. *Am. J.Epidemiol.* 1995; 141(7): 680-689.
89. Tuon FFB,Bittencourt MS,Panichini MA, Pinto AP. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exams citopatológicos e colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(2): 140-4.
90. PAHO (2001). Pan American Health Organization. Hoja Informativa del Programa Mujer, Salud y Desarrollo. Cancer cervicouterino. Available from:www.paho.org/spanish/hdp/hdw/cervicalcancersp.PDF[Nov/2012]
91. Pinho AA, França-Junior IF. Prevenção do câncer de colo de útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste Papanicolaou. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.*2003; 3(1):95-112.
92. Villela W, Monteiro S. Gênero e Saúde: Programa de Saúde da Família em questão. Associação Brasileira de Saúde Coletiva — Abrasco; Fundo de População das Nações Unidas — UNFPA, 2005.176p.

93. Lago TG. Políticas nacionais de rastreamento do câncer do colo uterino no Brasil. Análise do período 1998 a 2002. Tese de Doutorado. UNICAMP, Campinas, 2004
94. Osis MJMD. Pasm: um marco na abordagem da saúde reprodutiva no Brasil. Cad. Saúde Públ. 1998; 14(Supl. 1):25-32.
95. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino. Rio de Janeiro; 1996.
96. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo Uterino. Controle do Câncer de Colo do Útero. 2001.
97. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. 104p.
98. Dias MBK, Tomazelli JG, de Assis M. Rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil: análise de dados do Siscolo no período de 2002 a 2006. Epidemiol Serv Saúde, 2010; 19:293-306.
99. Mello-Jorge MHP, Laurenti R, Goltieb SLD. Análise da qualidade das estatísticas vitais brasileiras: a experiência de implementação do SIM e do SINASC. Ciência & Saúde Coletiva, 12(3): 643-654 2007.
100. Rozman MA, Eluf-Neto J. Autopsy and ill-defined cause of death in the state of São Paulo, Brazil. Rev Panam Salud Publica. 2006; 20(5): 307-13.
101. Mello Jorge MHP, Gotlieb SLD, Laurenti R. Situação de Saúde no Brasil: análise do período 1996 a 1999. Brasília (DF); 2002. OPS/OMS.
102. Santo AH. Ill-defined causes of death and unattended deaths, Brazil, 2003. Rev Assoc Med Bras. 2008; 54(1): 23-8.
103. Faundes A, Parpinelli MA, Cecatti JG. Mortalidade de mulheres em idade fértil em Campinas, São Paulo (1985-1994). Cad Saúde Pública 2000;16:671-9.
104. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: aspectos metodológicos. Rev Bras Epidemiol. 2001;4 (3):145-52.
105. Morettin P A, TOLOI CMC. Análise de séries temporais. 2ª ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2006.
106. Conceição GMS, Saldiva PHN, Singer JM. Modelos GLM e GAM: uma tradução para leigos e aplicação a um estudo de mortalidade e poluição atmosférica na cidade de São Paulo. Rev Bras Epidemiol., 2001;4:206-19.

107. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil: 1979-1999 2002 [monografia na internet]. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2002.
108. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates I: Age-period and Age-Cohort models. *Statistics in medicine*. 1987; 6 (1): 468-481.
109. Holford TR. Approaches to fitting age-period-cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med*. 2006; 26(1):3018-45.
110. González JR, Llorca FL, Moreno V. Algunos aspectos metodológicos sobre los modelos edad-período-cohorte. Aplicación a las tendencias de mortalidad por cáncer. *Gac Sanit*. 2002; 16(3):267-73.
111. Osmond C and Gardner MJ. Age, period and cohort models applied to cancer mortality rates. *Statistics in Medicine*. 1982; 1: 245-259.
112. Decarli A, La Vecchia C. Age, period and cohort models: A review of knowledge and implementation in GLIM. *Rev Stat App*. 1987; 20:397-410.
113. Robertson C, Boyle P. Age, period and cohort models. The use individuals records. *Stat Med*. 1986; 5:527-538
114. Lee WC, Lin RS. Autoregressive Age-period-cohort models. *Stat Med*. 1996; 15: 273-281.
115. Tango T, Kurashima S. Age, Period and Cohort analysis of trends in mortality from major disease in Japan, 1995 to 1979: peculiarity of the cohort born in the early Showa Era. *Stat Med*. 1987; 6:709-726.
116. Tarrone RE, Chu KC. Nonparametric evaluation of birth cohort trends in disease rates. *Journal Epidemiol and Biostatistics*. 2000;5(3):177-191.
117. Givisiez GHN. Introdução a métodos de estimativas e interpolações populacionais. In: Rios- Neto ELG (ed.), Riani JLN (org.). *Introdução à demografia da educação* Campinas: Associação Brasileira de Estudos Populacionais- ABEP, 2004.
118. Alves CMM. Tendência de mortalidade por câncer do colo do útero e útero de porção não especificada, no Estado de Minas Gerais-1980 a 2005. [Dissertação]. Juíz de Fora (MG): Universidade Federal de Juíz de Fora; 2009.
119. Doll R, Payne, Waterhouse J. *Cancer in five continents: a technical report*. Berlin: Springer-Verlag; 1966.

120. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M et. al. A package for statistical analysis in epidemiology. 2001; p: 1-102. Disponível em: <http://cran.r-project.org/web/packages/Epi/Epi>.
121. Hoef JMV, Boveng P. Quasi-Poisson VS Negative Binomial Regression: How should we model overdispersed count data? *Ecology*. 2007; 88(11):2766-2772.
122. Nelder JA, Wedderburn RWM. Generalized Linear Models. *Journal of the Royal Statistical Society A*, 135, 370–384, 1972.
123. Januário FMA. Modelos de regressão para dados de contagem e estimação da abundância de aves na cidade do Porto. [Dissertação]. Porto (Portugal): Universidade do Porto; 2012.
124. Souza MC, Vasconcelos AGG, Cruz OG. Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period-cohort analysis. *Cad Saúde Pública*, 2012; 28(1):21-30.
125. Meira KC, Granado SGN, Silva CMFP. Perfil da mortalidade por câncer do colo do útero, no município do Rio de Janeiro no período de 1999 a 2006. *Rev Bras Cancerol*. 2011; 57(1):7-14.

ANEXOS

ANEXO A. Coeficientes de interpolação baseados na fórmula *Sprague*.

Interp Subgroup	G1	G2	G3	G4	G5
First Fifth of G1	0,3616	-0,2768	0,1488	-0,0336	0,0000
Second Fifth of G1	0,2640	-0,0960	0,0400	-0,0080	0,0000
Third Fifth of G1	0,1840	0,0400	-0,0320	0,0080	0,0000
Fourth Fifth of G1	0,1200	0,1360	-0,0720	0,0160	0,0000
Last Fifth of G1	0,0704	0,1968	-0,0848	0,0176	0,0000
First Fifth of G2	0,0336	0,2272	-0,0752	0,0144	0,0000
Second Fifth of G2	0,0080	0,2320	-0,0480	0,0080	0,0000
Third Fifth of G2	-0,0080	0,2160	-0,0080	0,0000	0,0000
Fourth Fifth of G2	-0,0160	0,1840	0,0400	-0,0080	0,0000
Last Fifth of G2	-0,0176	0,1408	0,0912	-0,0144	0,0000
First Fifth of G3	-0,0128	0,0848	0,1504	-0,0240	0,0016
Second Fifth of G3	-0,0016	0,0144	0,2224	-0,0416	0,0064
Third Fifth of G3	0,0064	-0,0336	0,2544	-0,0336	0,0064
Fourth Fifth of G3	0,0064	-0,0416	0,2224	0,0144	-0,0016
Last Fifth of G3	0,0016	-0,0240	0,1504	0,0848	-0,0128
First Fifth of G4	0,0000	-0,0144	0,0912	0,1408	-0,0176
Second Fifth of G4	0,0000	-0,0080	0,0400	0,1840	-0,0160
Third Fifth of G4	0,0000	0,0000	-0,0080	0,2160	-0,0080
Fourth Fifth of G4	0,0000	0,0080	-0,0480	0,2320	0,0080
Last Fifth of G4	0,0000	0,0144	-0,0752	0,2272	0,0336
First Fifth of G5	0,0000	0,0176	-0,0848	0,1968	0,0704
Second Fifth of G5	0,0000	0,0160	-0,0720	0,1360	0,1200
Third Fifth of G5	0,0000	0,0080	-0,0320	0,0400	0,1840
Fourth Fifth of G5	0,0000	-0,0080	0,0400	-0,0960	0,2640
Last Fifth of G5	0,0000	-0,0336	0,1488	-0,2768	0,3616

Fonte: Givisiez, 2004.

Os valores dos coeficientes estão organizados segundo o grupo de idade que se pretende desagregar. O primeiro grupo de idade (G1) seria o de 0 a 4 anos, o segundo grupo (G2) seria o de 5 a 9 anos. O terceiro grupo (G3) é utilizado para todos os grupos intermediários (grupos de idade entre 10 e 59 anos). Finalmente, no penúltimo (60 a 64 anos) e último (65 a 69 anos) grupos são utilizados os conjuntos G4 e G5, respectivamente. A cada quinto (“first fifth of G1”) corresponde uma idade a ser interpolada.

ANEXO B.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Comitê de Ética em Pesquisa



Rio de Janeiro, 19 de outubro de 2011.

Parecer Nº 260/11

Título do Projeto: “Mortalidade por câncer do colo do útero nas capitais do Sudeste no período de 1980 a 2009”

Classificação no Fluxograma: Grupo III

Será encaminhado à Conep (áreas temáticas especiais) e, portanto, deve aguardar a apreciação final desta para início da execução? Não

Pesquisadora Responsável: Karina Cardoso Meira

Orientadores: Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva e Joaquim Gonçalves Valente

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - ENSP/Fiocruz

Tipo do projeto: Projeto de Tese de Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública - ENSP

Data de recebimento no CEP-ENSP: 18 / 10 / 2011

Data de apreciação: 19 / 10 / 2011

O projeto de pesquisa “Mortalidade por câncer do colo do útero nas capitais do Sudeste no período de 1980 a 2009” coordenado por Karina Cardoso Meira, será desenvolvido exclusivamente com dados de bases secundárias disponíveis para acesso público, sem identificação dos participantes e foi, nestes termos, aprovado pelo CEP.


Prof. Angela Esher
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/ENSP

ANEXO C. Mortalidade por câncer do colo do útero, coorte de nascimento e período de óbito, comparação das coortes uma a uma, de 1980-2009.
Estado de Minas Gerais, Brasil.

Coorte	1980-1981	1982-1983	1984-1985	1986-1987	1988-1989	1990-1991	1992-1993	1994-1995	1996-1997	1998-1999	2000-2001	2002-2003	2004-2005	2006-2007	2008-2009	Diminuições	Média	Z	p-valor	Z corrigido
1901-1904	32,91															0	0,50	-1,00	0,32	0,00
1903-1906	57,35	44,01														0	1,00	-1,41	0,16	0,71
1905-1908	65,59	60,38	63,94													3	1,50	1,73	0,08	-2,31
1907-1910	39,47	65,43	44,41	33,56												2	2,00	0,00	1,00	-0,50
1909-1912	45,88	33,05	47,19	47,9	60,85											2	2,50	-0,45	0,65	0,00
1911-1914	36,43	42,11	49,19	55,6	52,65	34,63										4	3,00	0,82	0,41	-1,22
1913-1916	33,23	43,31	40,87	41,56	52,2	42,56	49,57									3	3,50	-0,38	0,71	0,00
1915-1918	27,04	36,63	34,19	37,59	47,55	50,74	49,69	55,62								7	4,00	2,12	0,03	-2,47
1917-1920	37,35	38,61	29,04	26,88	31,55	37,56	48,57	38,65	35,39							3	4,50	-1,00	0,32	0,67
1919-1922	32,34	23,07	28,66	22,37	39,56	37,11	39,17	64,53	40,39	50,62						8	5,00	1,90	0,06	-2,21
1921-1924	24,09	34,1	17,62	24,53	25,09	34,46	33,38	37,73	33,48	31,66	31,49					2	5,50	-2,11	0,03	1,81
1923-1926	32,34	24,98	34,2	35,51	24,45	34,25	37,76	35,23	24,14	40,98	32,41	52,31				6	6,00	0,00	1,00	-0,29
1925-1928	20,7	27,55	32,7	29,24	36,45	30,98	36,31	30,25	32,52	34,99	32,18	38,09	40,55			7	6,50	0,28	0,78	-0,55
1927-1930	17,95	19	28,64	28,05	20,23	32,48	30,97	33,18	32,36	33,41	30,02	37,62	47,44	45,47538		8	7,00	0,53	0,59	-0,80
1929-1932	28,01	29,17	34,29	30,17	26,84	24,05	27,73	28,69	34,61	30,35	32,56	36,18	28,14	32,4808	35,00991	11	7,00	2,14	0,03	-2,41
1931-1934	19,95	14,17	24,43	22,72	19,47	28,95	18,28	26,73	23,82	28,44	31,08	21,92	35,99	35,85145	32,18747	8	7,00	0,53	0,59	-0,80
1935-1938	23,38	14,42	18,27	20,08	23,13	30,86	20,23	24,33	17,94	23,87	23,29	23,14	33,67	26,85525	19,73088	7	7,00	0,00	1,00	-0,27
1937-1940	16,83	19,66	13,33	22,95	23,47	22,56	24,41	24,89	18,81	24,28	20,77	29,16	30,28	27,5397	31,55918	9	7,00	1,07	0,29	-1,34
1939-1942	13,21	9,21	14,99	11,49	23,42	18,63	22,66	26,38	22,83	27,13	21,31	25,17	25,83	22,8384	26,34104	8	7,00	0,53	0,59	-0,80
1941-1944	11,48	10,34	12,97	14,72	19,23	18,83	21,43	22,75	15,81	25,99	22,81	14,96	24,98	22,34462	37,09409	10	7,00	1,60	0,11	-1,87
1943-1946	6,78	6,97	8,77	8,38	19,45	14,96	25,42	16,44	14,49	21,06	16,28	21,47	23,4	16,98054	20,24429	8	7,00	0,53	0,59	-0,80
1945-1948	8,2	6,63	7,54	14,06	13,97	16,12	14,37	14,72	17,47	15,39	18,78	11,03	18,81	19,77494	20,82621	8	7,00	0,53	0,59	-0,80
1947-1950	3,23	4,08	8,32	6,82	8,01	11,74	13,32	16,09	16,85	17,46	13,55	19,14	21,07	22,47564	15,20817	8	7,00	0,53	0,59	-0,80
1949-1952	3,04	3,56	4,35	4,62	6,19	14,75	9,94	12,17	18,43	17,17	15,26	14,99	17,14	15,51043	16,09334	7	7,00	0,00	1,00	-0,27
1951-1954	1,96	4,47	3,56	5,93	8,15	7,02	12,03	12,73	13,22	11,57	13,04	12,06	10,51	13,289	15,16469	8	7,00	0,53	0,59	-0,80
1953-1956		2,33	3,86	4,31	3,28	5,65	7,77	6,41	12,24	11,73	12,21	10,71	15,73	17,10814	12,39603	10	7,00	1,60	0,11	-1,87
1955-1958			0,96	2,39	4,98	2,61	6,13	7,43	9,42	9,02	10,21	11,65	10,12	13,203	11,05869	5	6,50	-0,83	0,41	0,55
1957-1960				2,46	2,69	3,57	6,13	4,6	7,78	11,36	8,01	8,75	12,6	12,32661	11,10456	6	6,00	0,00	1,00	-0,29
1959-1962					0,84	4,42	4,9	3,58	7,48	8,92	9,99	7,15	9,91	10,20765	9,809182	7	5,50	0,90	0,37	-1,21
1961-1964						2,58	4,23	2,94	4,02	4,58	5,75	7,47	9,1	8,21534	6,139142	5	5,00	0,00	1,00	-0,32
1963-1966							1,91	2,58	3,05	3,53	5,59	6	8,25	7,51092	6,194901	5	4,50	0,33	0,74	-0,67
1965-1968								2,06	2	3,15	3,58	4,73	5,07	6,546055	7,317682	5	4,00	0,71	0,48	-1,06
1967-1970									2,52	3,37	2,67	3,14	4,23	3,060321	6,452754	4	3,50	0,38	0,71	-0,76
1969-1972										1,58	1,77	1,56	2,88	4,897494	6,084666	2	3,00	-0,82	0,41	0,41
1971-1974											1,24	2,07	2,52	3,586539	4,50292	2	2,50	-0,45	0,65	0,00
1973-1976												1,21	1,17	3,018015	4,436682	2	2,00	0,00	1,00	-0,50
1975-1978													1,17	1,810901	1,677923	0	1,50	-1,73	0,08	1,15
1977-1980														1,597663	2,064296	1	1,00	0,00	1,00	-0,71
1979-1982															1,498149	0	0,50	-1,00	0,32	0,00

ANEXO D. Mortalidade por câncer do colo do útero, coorte de nascimento e período de óbito, comparação das coortes de nascimento em bloco de três, de 1980-2009. Estado de Minas Gerais, Brasil.

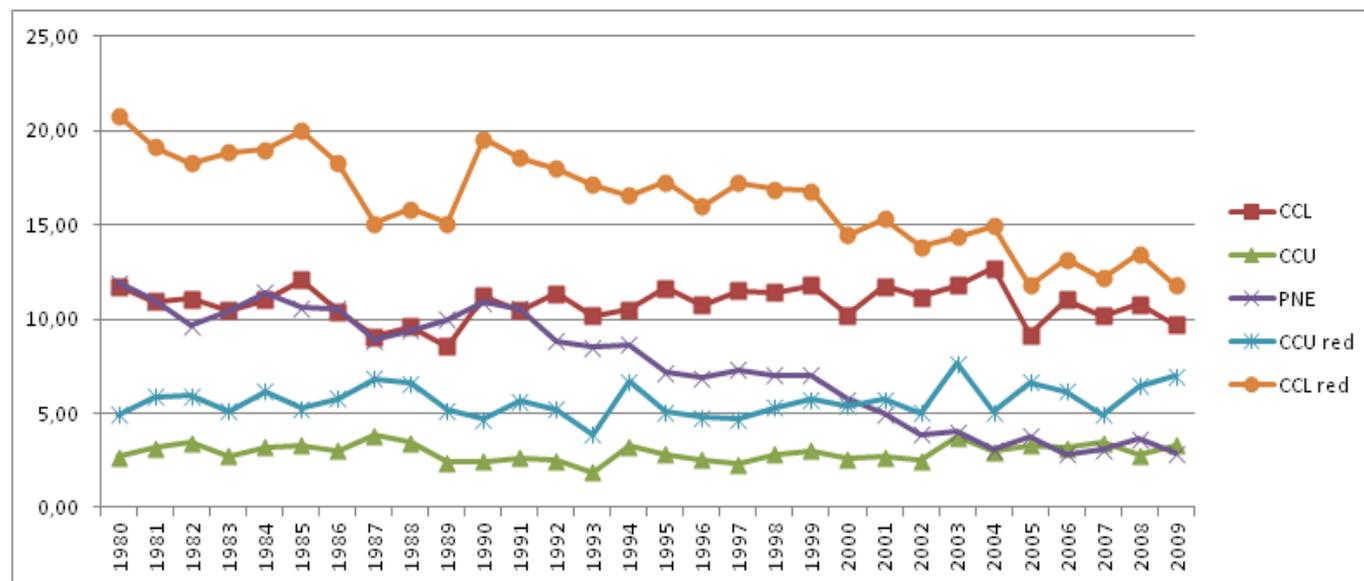
Coorte	1980-1981	1982-1983	1984-1985	1986-1987	1988-1989	1990-1991	1992-1993	1994-1995	1996-1997	1998-1999	2000-2001	2002-2003	2004-2005	2006-2007	2008-2009	Diminuições	Média	Z	p-valor	Z corrigido	p corrigido
1901-1904	32,91															0,00	1,50	-1,96	0,05	-1,31	0,19
1903-1906	57,35	44,01														3,00	2,50	0,58	0,56	0,00	1,00
1905-1908	65,59	60,38	63,94													5,00	3,50	1,57	0,12	1,04	0,30
1907-1910	39,47	65,43	44,41	33,56												4,00	4,50	-0,48	0,63	0,00	1,00
1909-1912	45,88	33,05	47,19	47,90	60,85											6,00	5,50	0,45	0,65	0,00	1,00
1911-1914	36,43	42,11	49,19	55,60	52,65	34,63										7,00	6,50	0,42	0,67	0,00	1,00
1913-1916	33,23	43,31	40,87	41,56	52,20	42,56	49,57									10,00	7,50	1,99	0,05	1,59	0,11
1915-1918	27,04	36,63	34,19	37,59	47,55	50,74	49,69	55,62								10,00	8,50	1,13	0,26	0,76	0,45
1917-1920	37,35	38,61	29,04	26,88	31,55	37,56	48,57	38,65	35,39							11,00	9,50	1,08	0,28	0,72	0,47
1919-1922	32,34	23,07	28,66	22,37	39,56	37,11	39,17	64,53	40,39	50,62						10,00	10,50	-0,35	0,73	0,00	1,00
1921-1924	24,09	34,10	17,62	24,53	25,09	34,46	33,38	37,73	33,48	31,66	31,49					8,00	11,50	-2,33	0,02	-2,00	0,05
1923-1926	32,34	24,98	34,20	35,51	24,45	34,25	37,76	35,23	24,14	40,98	32,41	52,31				13,00	12,50	0,32	0,75	0,00	1,00
1925-1928	20,70	27,55	32,70	29,24	36,45	30,98	36,31	30,25	32,52	34,99	32,18	38,09	40,55			15,00	13,50	0,95	0,34	0,63	0,53
1927-1930	17,95	19,00	28,64	28,05	20,23	32,48	30,97	33,18	32,36	33,41	30,02	37,62	47,44	45,48		19,00	14,00	3,16	0,00	2,85	0,00
1929-1932	28,01	29,17	34,29	30,17	26,84	24,05	27,73	28,69	34,61	30,35	32,56	36,18	28,14	32,48	35,01	19,00	14,00	3,16	0,00	2,85	0,00
1931-1934	19,95	14,17	24,43	22,72	19,47	28,95	18,28	26,73	23,82	28,44	31,08	21,92	35,99	35,85	32,19	15,00	14,00	0,63	0,53	0,32	0,75
1935-1938	23,38	14,42	18,27	20,08	23,13	30,86	20,23	24,33	17,94	23,87	23,29	23,14	33,67	26,86	19,73	16,00	14,00	1,26	0,21	0,95	0,34
1937-1940	16,83	19,66	13,33	22,95	23,47	22,56	24,41	24,89	18,81	24,28	20,77	29,16	30,28	27,54	31,56	17,00	14,00	1,90	0,06	1,58	0,11
1939-1942	13,21	9,21	14,99	11,49	23,42	18,63	22,66	26,38	22,83	27,13	21,31	25,17	25,83	22,84	26,34	18,00	14,00	2,53	0,01	2,21	0,03
1941-1944	11,48	10,34	12,97	14,72	19,23	18,83	21,43	22,75	15,81	25,99	22,81	14,96	24,98	22,34	37,09	18,00	14,00	2,53	0,01	2,21	0,03
1943-1946	6,78	6,97	8,77	8,38	19,45	14,96	25,42	16,44	14,49	21,06	16,28	21,47	23,40	16,98	20,24	16,00	14,00	1,26	0,21	0,95	0,34
1945-1948	8,20	6,63	7,54	14,06	13,97	16,12	14,37	14,72	17,47	15,39	18,78	11,03	18,81	19,77	20,83	16,00	14,00	1,26	0,21	0,95	0,34
1947-1950	3,23	4,08	8,32	6,82	8,01	11,74	13,32	16,09	16,85	17,46	13,55	19,14	21,07	22,48	15,21	15,00	14,00	0,63	0,53	0,32	0,75
1949-1952	3,04	3,56	4,35	4,62	6,19	14,75	9,94	12,17	18,43	17,17	15,26	14,99	17,14	15,51	16,09	15,00	14,00	0,64	0,52	0,32	0,75
1951-1954	1,96	4,47	3,56	5,93	8,15	7,02	12,03	12,73	13,22	11,57	13,04	12,06	10,51	13,29	15,16	18,00	13,50	3,00	0,00	2,67	0,01
1953-1956		2,33	3,86	4,31	3,28	5,65	7,77	6,41	12,24	11,73	12,21	10,71	15,73	17,11	12,40	15,00	12,50	1,73	0,08	1,39	0,17
1955-1958			0,96	2,39	4,98	2,61	6,13	7,43	9,42	9,02	10,21	11,65	10,12	13,20	11,06	11,00	11,50	-0,36	0,72	0,00	1,00
1957-1960				2,46	2,69	3,57	6,13	4,60	7,78	11,36	8,01	8,75	12,60	12,33	11,10	13,00	10,50	1,89	0,06	1,51	0,13
1959-1962					0,84	4,42	4,90	3,58	7,48	8,92	9,99	7,15	9,91	10,21	9,81	12,00	9,50	1,99	0,05	1,59	0,11
1961-1964						2,58	4,23	2,94	4,02	4,58	5,75	7,47	9,10	8,22	6,14	10,00	8,50	1,26	0,21	0,84	0,40
1963-1966							1,91	2,58	3,05	3,53	5,59	6,00	8,25	7,51	6,19	10,00	7,50	2,24	0,03	1,79	0,07
1965-1968								2,06	2,00	3,15	3,58	4,73	5,07	6,55	7,32	9,00	6,50	2,40	0,02	1,92	0,05
1967-1970									2,52	3,37	2,67	3,14	4,23	3,06	6,45	6,00	5,50	0,52	0,60	0,00	1,00
1969-1972									1,58	1,77	1,56	2,88	4,90	6,08	4,00	4,00	4,50	-0,58	0,56	0,00	1,00
1971-1974											1,24	2,07	2,52	3,59	4,50	4,00	3,50	0,65	0,51	0,00	1,00
1973-1976												1,21	1,17	3,02	4,44	2,00	2,50	-0,77	0,44	0,00	1,00
1975-1978													1,17	1,81	1,68	1,00	1,50	-1,22	0,22	0,00	1,00
1977-1980														1,60	2,06	1,00	0,00	2,45	0,01	1,22	0,22
1979-1982															1,50	0,00	0,00				

ANEXO E. Mortalidade por câncer do colo do útero, coorte de nascimento e período de óbito, comparação dos per um a um, de 1980-2009. Estado de Minas Gerais, Brasil.

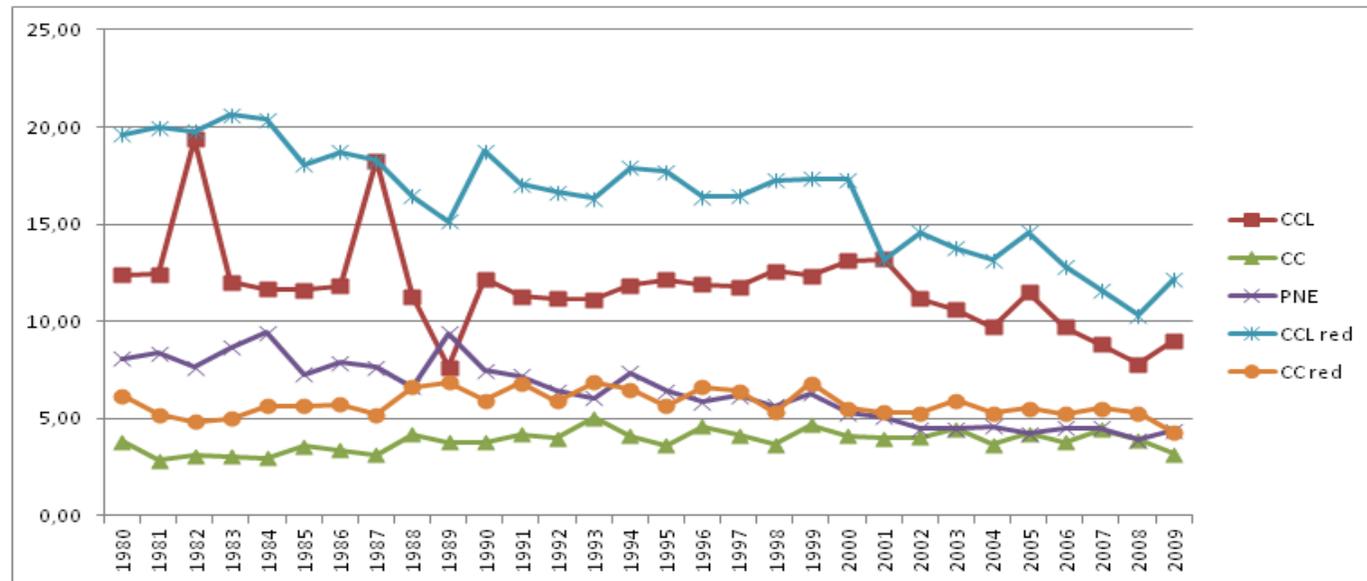
Coorte	1980-1981	1982-1983	1984-1985	1986-1987	1988-1989	1990-1991	1992-1993	1994-1995	1996-1997	1998-1999	2000-2001	2002-2003	2004-2005	2006-2007	2008-2009
1901-1904	32,91														
1903-1906	57,35	44,01													
1905-1908	65,59	60,38	63,94												
1907-1910	39,47	65,43	44,41	33,56											
1909-1912	45,88	33,05	47,19	47,90	60,85										
1911-1914	36,43	42,11	49,19	55,60	52,65	34,63									
1913-1916	33,23	43,31	40,87	41,56	52,20	42,56	49,57								
1915-1918	27,04	36,63	34,19	37,59	47,55	50,74	49,69	55,62							
1917-1920	37,35	38,61	29,04	26,88	31,55	37,56	48,57	38,65	35,39						
1919-1922	32,34	23,07	28,66	22,37	39,56	37,11	39,17	64,53	40,39	50,62					
1921-1924	24,09	34,10	17,62	24,53	25,09	34,46	33,38	37,73	33,48	31,66	31,49				
1923-1926	32,34	24,98	34,20	35,51	24,45	34,25	37,76	35,23	24,14	40,98	32,41	52,31			
1925-1928	20,70	27,55	32,70	29,24	36,45	30,98	36,31	30,25	32,52	34,99	32,18	38,09	40,55		
1927-1930	17,95	19,00	28,64	28,05	20,23	32,48	30,97	33,18	32,36	33,41	30,02	37,62	47,44	45,48	
1929-1932	28,01	29,17	34,29	30,17	26,84	24,05	27,73	28,69	34,61	30,35	32,56	36,18	28,14	32,48	35,01
1931-1934	19,95	14,17	24,43	22,72	19,47	28,95	18,28	26,73	23,82	28,44	31,08	21,92	35,99	35,85	32,19
1935-1938	23,38	14,42	18,27	20,08	23,13	30,86	20,23	24,33	17,94	23,87	23,29	23,14	33,67	26,86	19,73
1937-1940	16,83	19,66	13,33	22,95	23,47	22,56	24,41	24,89	18,81	24,28	20,77	29,16	30,28	27,54	31,56
1939-1942	13,21	9,21	14,99	11,49	23,42	18,63	22,66	26,38	22,83	27,13	21,31	25,17	25,83	22,84	26,34
1941-1944	11,48	10,34	12,97	14,72	19,23	18,83	21,43	22,75	15,81	25,99	22,81	14,96	24,98	22,34	37,09
1943-1946	6,78	6,97	8,77	8,38	19,45	14,96	25,42	16,44	14,49	21,06	16,28	21,47	23,40	16,98	20,24
1945-1948	8,20	6,63	7,54	14,06	13,97	16,12	14,37	14,72	17,47	15,39	18,78	11,03	18,81	19,77	20,83
1947-1950	3,23	4,08	8,32	6,82	8,01	11,74	13,32	16,09	16,85	17,46	13,55	19,14	21,07	22,48	15,21
1949-1952	3,04	3,56	4,35	4,62	6,19	14,75	9,94	12,17	18,43	17,17	15,26	14,99	17,14	15,51	16,09
1951-1954	1,96	4,47	3,56	5,93	8,15	7,02	12,03	12,73	13,22	11,57	13,04	12,06	10,51	13,29	15,16
1953-1956		2,33	3,86	4,31	3,28	5,65	7,77	6,41	12,24	11,73	12,21	10,71	15,73	17,11	12,40
1955-1958			0,96	2,39	4,98	2,61	6,13	7,43	9,42	9,02	10,21	11,65	10,12	13,20	11,06
1957-1960				2,46	2,69	3,57	6,13	4,60	7,78	11,36	8,01	8,75	12,60	12,33	11,10
1959-1962					0,84	4,42	4,90	3,58	7,48	8,92	9,99	7,15	9,91	10,21	9,81
1961-1964						2,58	4,23	2,94	4,02	4,58	5,75	7,47	9,10	8,22	6,14
1963-1966							1,91	2,58	3,05	3,53	5,59	6,00	8,25	7,51	6,19
1965-1968								2,06	2,00	3,15	3,58	4,73	5,07	6,55	7,32
1967-1970									2,52	3,37	2,67	3,14	4,23	3,06	6,45
1969-1972										1,58	1,77	1,56	2,88	4,90	6,08
1971-1974											1,24	2,07	2,52	3,59	4,50
1973-1976												1,21	1,17	3,02	4,44
1975-1978													1,17	1,81	1,68
1977-1980														1,60	2,06
1979-1982															1,50
Diminuições		14,00	13,00	16,00	10,00	15,00	13,00	15,00	12,00	10,00	20,00	15,00	14,00	15,00	18,00
Média		12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
Z		0,60	0,20	1,40	-1,00	1,00	0,20	1,00	-0,20	-1,00	3,00	1,00	0,60	1,00	2,20
P valor		0,55	0,84	0,16	0,32	0,32	0,84	0,32	0,84	0,32	0,00	0,32	0,55	0,32	0,03
Z corrigido		0,40	0,00	1,20	-1,20	0,80	0,00	0,80	-0,40	-1,20	2,80	0,80	0,40	0,80	2,00
valor de p corrigido		0,58	0,40	0,87	0,75	0,75	0,40	0,75	0,40	0,75	1,00	0,75	0,58	0,75	0,98

APÊNDICE

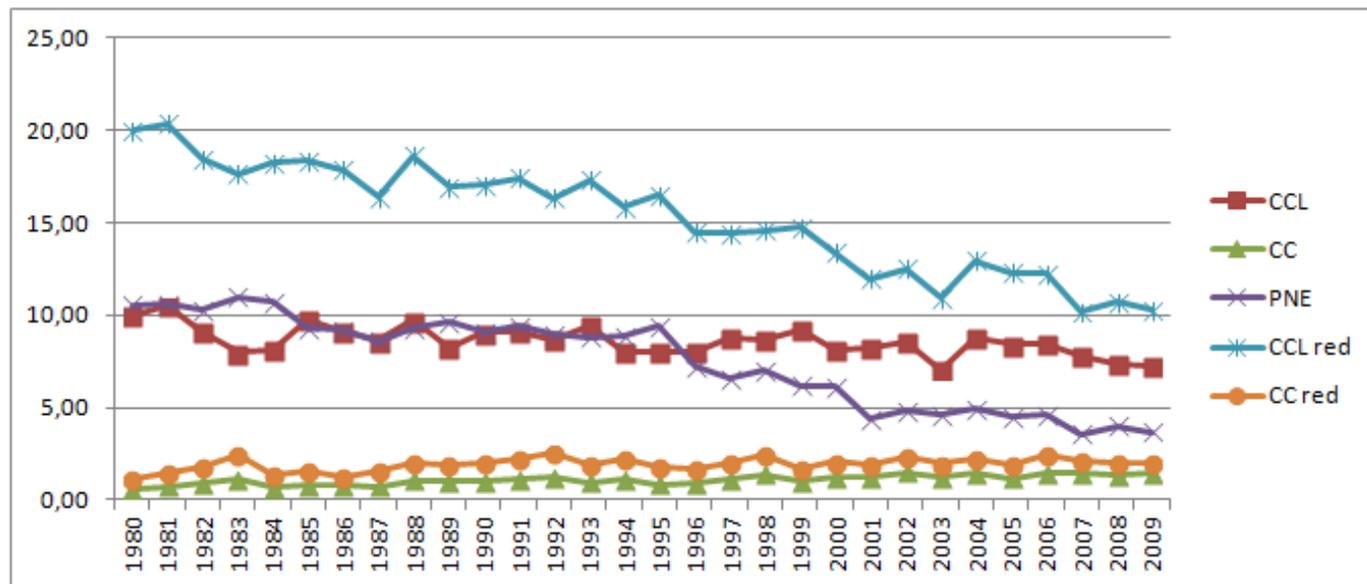
APÊNDICE A. Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, câncer do útero, câncer do útero de porção não especificada, e câncer do colo do útero e câncer do útero após a redistribuição, no Município do Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2009.



APÊNDICE B. Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, câncer do útero, câncer do útero de porção não especificada, e câncer do colo do útero e câncer do útero após a redistribuição, no Município de São Paulo, no período de 1980 a 2009.



APÊNDICE C. Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, câncer do útero, câncer do útero de porção não especificada, e câncer do colo do útero e câncer do útero após a redistribuição, no Estado de Minas Gerais, no período de 1980 a 2009.



APÊNDICE D Modelos APC ajustados pelo modelo Quasi-Poisson

Modelos Quasi-Poisson Mortalidade por câncer do colo do útero no Município de São Paulo, 1980 a 2009.

Models	Resid. Df	Resid. Dev	P(> Chi)
Age	54	441,49	
Age-drift	53	209,80	0,003
Age-Cohort	49	193,30	0,0001
Age-Period-Cohort	45	145,90	<0,00001
Age-Period	49	162,30	<0,00001
Age-drift	53	209,80	0,003

Modelos Quasi-Poisson Mortalidade por câncer do colo do útero no Município do Rio de Janeiro, 1980 a 2009.

Models	Resid. Df	Resid. Dev	P(> Chi)
Age	54	330,40	
Age-drift	53	170,89	0,002
Age-Cohort	49	142,4	0,0004
Age-Period-Cohort	45	90,23	<0,00001
Age-Period	49	135,23	<0,00001
Age-drift	53	170,89	0,002

Modelos Quasi-Poisson Mortalidade por câncer do colo do útero no Estado de Minas Gerais, 1980 a 2009.

Models	Resid. Df	Resid. Dev	P(> Chi)
Age	54	630,82	
Age-drift	53	121,05	0,001
Age-Cohort	49	92,76	0,0005
Age-Period-Cohort	45	49,15	< 0,00001
Age-Period	49	78,53	< 0,00001
Age-drift	53	121,05	0,001