

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Câncer de endométrio: mortalidade populacional e sobrevida de uma coorte hospitalar, no Rio de Janeiro, Brasil”

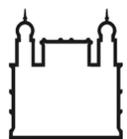
por

Lívia Maria Pesco Bitencourt

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.

*Orientadora principal: Prof.ª Dr.ª Gina Torres Rego Monteiro
Segunda Orientadora: Prof.ª Dr.ª Luciana Correia Alves*

Rio de Janeiro, fevereiro de 2011.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA

ENSP

Esta dissertação, intitulada

“Câncer de endométrio: mortalidade populacional e sobrevida de uma coorte hospitalar, no Rio de Janeiro, Brasil”

apresentada por

Lívia Maria Pesco Bitencourt

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Ana Lucia Amaral Eisenberg

Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman

Prof.^a Dr.^a Gina Torres Rego Monteiro – Orientadora principal

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

B624 Bitencourt, Livia Maria Pesco
Câncer de Endométrio: Mortalidade Populacional e Sobrevida de
uma coorte Hospitalar no Rio de Janeiro, Brasil. / Livia Maria Pesco
Bitencourt. Rio de Janeiro: s.n., 2011.
83 f., tab., graf.

Orientador: Monteiro, Gina Torres Rego
Alves, Luciana Correia
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio
Arouca, Rio de Janeiro, 2011

1. Neoplasias do Endométrio - mortalidade. 2. Neoplasias do
Endométrio - epidemiologia. 3. Incidência. 4. Análise de Sobrevida.
I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.994098153

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar presente em minha vida em todos os momentos.

À minha família: não tenho palavras pra explicar a falta que sinto de vocês no cotidiano. A generosidade e união, base do nosso relacionamento, é o que me motiva a continuar trabalhando, estudando e cumprindo a difícil e prazerosa tarefa de viver no Rio de Janeiro.

Fernando, meu amor: sem você jamais teria conseguido.

Aos meus amigos, em especial Ilce Ferreira da Silva: muito obrigada pelo apoio.

Aos Mestres, por ensinarem o que sei e, principalmente por despertarem o anseio da busca de novos conhecimentos e, em especial as minhas orientadoras Gina Torres e Luciana Alves pela paciência e apoio ao longo dessa trajetória.

RESUMO

Os tumores do corpo do útero ocupam o sétimo lugar entre as neoplasias que acometem as mulheres e 60% dos casos ocorrem nos países desenvolvidos. As taxas de mortalidade relacionadas a este tipo de câncer têm diminuído aproximadamente 60% desde a década de 50 nos países desenvolvidos. A tendência temporal de mortalidade e os fatores associados à sobrevida do câncer de endométrio estão sendo estudados mundialmente, entretanto, pouco se conhece a respeito da temática no Brasil. Esta dissertação tem como objetivos analisar a mortalidade por câncer de endométrio entre mulheres residentes no estado do Rio de Janeiro e estimar a sobrevida dessas pacientes, atendidas no Hospital do Câncer-II do Instituto Nacional de Câncer. O desenvolvimento deste trabalho deu origem a dois artigos que compõem a estrutura desta dissertação. O primeiro artigo aborda questões relacionadas à mortalidade e aponta para sua tendência estável após correção dos óbitos classificados como câncer de útero SOE. Já o segundo artigo, aponta os fatores associados à sobrevida e demonstra que estadiamento avançado, baixo grau de diferenciação celular e histologia não endometrióide podem ser considerados marcadores independentes de pior prognóstico. Em resumo, os resultados observados no primeiro artigo apontam uma tendência constante da mortalidade por câncer de corpo do útero, resultado este diferente dos encontrados em alguns países desenvolvidos, onde esta tendência se encontra decrescente. Os resultados do segundo artigo acompanham os resultados de estudos mundiais. O monitoramento das tendências assim como o conhecimento da sobrevida e fatores associados podem ser importantes indicadores das mudanças nos hábitos, exposições a fatores de risco ambientais, efetividade e acesso a serviços de saúde de determinada população.

Palavras-chave: mortalidade, neoplasias do endométrio, epidemiologia, análise de sobrevida.

ABSTRACT

Corpus uteri neoplasm ranks seventh among women and 60% of cases are in developed countries. Endometrial cancer mortality and survival factors have been studied worldwide, however, only a few studies have been done in Brazil. This studied proposed to analyze mortality of endometrial cancer in state of Rio de Janeiro and to evaluate survival of patients that have been treated at the National Cancer Institute. The development of this study resulted in two articles that make up the structure of this dissertation. The first article discusses issues related to mortality and points to stable trend after correction of mortality causes classified as uterus cancer SOE. The second article points out the factors associated with survival and demonstrates that advanced stage, high grade of cell differentiation and others histology that not endometrioid can be considered independent markers of poor prognosis. In summary, the results observed in the first article indicate a standing trend in mortality from cancer of the uterine body in women, a result different from those found in some developed countries, where this trend is decreasing. The second article follows the results of global studies. The monitoring of trends as well as knowledge of survival and associated factors may be important indicators of changes in habits, exposure to environmental risk factors, effectiveness and access to health services in a given population.

Keywords: mortality, endometrial neoplasms, epidemiology, survival analysis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS = American Cancer Society

CID = Classificação Internacional das doenças

CID-BR = Lista Brasileira de Mortalidade

CENEPI = Centro Nacional de Epidemiologia

DATASUS = Departamento de Informática do SUS

DO = Declaração de Óbito

EAPC = Estimated Annual Percent Change

EUA = Estados Unidos da América

EUROCARE = European Cancer Registry-Based Study of Survival and Care of Cancer Patients

HC-II = Hospital do Câncer II

HR = Hazard Ratio

IARC = International Agency for Research on Cancer

IBGE = Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IESUS = Informe Epidemiológico do Sistema Único de Saúde

IC = Intervalo de Confiança

IGFs = Fatores de crescimento insulino-dependente

IMC = Índice de massa corporal

INCA = Instituto Nacional de Câncer

NHB = Não-hispânicas brancas

NHN = Não-hispânicas negras

OMS = Organização Mundial de Saúde

OR = Odds Ratio

RCBP = Registro de Câncer de Base Populacional

RHC= Registro Hospitalar de Cancer

SEER = Surveillance, Epidemiology and End Results

SIM = Sistema de Informação sobre Mortalidade

SOE = Sem Outras Especificações

TRH = Terapia de Reposição Hormonal

VIGITEL = Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

WHO = World Health Organization

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Dissertação

Quadro 1. Revisão bibliográfica da mortalidade por câncer de endométrio.

Quadro 2. Revisão bibliográfica da sobrevida por câncer de endométrio.

Artigo 1

Tabela 1: Frequência e taxa, por média móvel trienal, de óbitos por câncer de corpo do útero, por 100000 mulheres, período de referência e intervalo de confiança (IC95%).

Tabela 2: Análise da tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade por câncer de corpo do útero, segundo faixa etária, Rio de Janeiro, 1996-2008.

Tabela 3: Análise da tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade por câncer de útero SOE, segundo faixa etária, Rio de Janeiro, 1996-2008

Figura1. Taxas ajustadas de mortalidade por câncer de corpo de útero, com e sem redistribuição dos óbitos classificados como câncer de útero SOE, Rio de Janeiro, 1996-2008.

Artigo 2

Tabela 1: Características gerais da coorte estudada, Rio de Janeiro, RJ, 1999-2005.

Figura1. Curva de sobrevida global, Rio de Janeiro, RJ, 1999-2005.

Figura2. Curva de sobrevida específica, Rio de Janeiro, RJ, 1999-2005.

Figura3. Curvas de sobrevida estratificadas segundo variáveis estudadas. Rio de Janeiro, RJ, 1999-2005.

Tabela 2: *Hazard Ratios* associadas aos fatores prognósticos incluídas no modelo multivariado, mulheres com câncer de endométrio, Rio de Janeiro, 1999-2005.

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	9
II. REFERENCIAL TEÓRICO	12
Anatomia e fisiologia do útero	12
Câncer de endométrio: lesões precursoras, diagnóstico e tratamento	14
Fatores de risco associados ao câncer de endométrio.....	17
Fatores de proteção associados ao câncer de endométrio.....	18
Sistema de Informação sobre Mortalidade	19
Análise de Séries Temporais	20
Mortalidade do câncer de endométrio	22
Análise de sobrevida.....	24
Fatores associados à sobrevida de câncer de endométrio.....	25
III. JUSTIFICATIVA	30
IV. OBJETIVOS	32
Objetivo Geral	32
Objetivos Específicos	32
V. MATERIAL E MÉTODOS	33
VI. 1º ARTIGO – Tendência da Mortalidade por Câncer de Corpo do Útero no Estado do Rio de Janeiro, 1996-2008.....	34
VII. 2º ARTIGO – Fatores Associados à Sobrevida de casos de Câncer de Endométrio Atendidos em Hospital Especializado no Município do Rio de Janeiro, Brasil, 1999-2005.	43
VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXOS	69
Anexo I. Análise de resíduos da mortalidade por câncer de corpo do útero	69
Anexo II. Instrumento de Coleta de Dados	75
Anexo III. Análise Univariada.....	77
Anexo IV. Qualidade do ajuste do modelo de sobrevida	78
Anexo V. Análise de resíduos do modelo de sobrevida.....	80

I. INTRODUÇÃO

Desde as últimas décadas do século passado, o Brasil depara com um declínio rápido e intenso da fecundidade. Como aconteceu na maioria dos países desenvolvidos, esse declínio, combinado com a queda da mortalidade, acarretou um processo de envelhecimento populacional (Alves & Rodrigues, 2005).

Paralelamente às mudanças demográficas, verificou-se um processo de transição epidemiológica, caracterizado pelo aumento da participação das doenças crônico-degenerativas no total dos óbitos, substituindo o predomínio das doenças infecto-contagiosas e o perfil da população passou a experimentar uma maior incidência e prevalência de doenças crônico-degenerativas, incluindo as neoplasias malignas e suas complicações (Alves & Rodrigues, 2005). As estimativas de câncer realizadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam 489.270 mil casos novos de câncer por ano, no Brasil, para 2010-2011 (INCA, 2009).

O câncer de corpo do útero pode ter origem no endométrio (90%) ou miométrio, ocupa o sétimo lugar entre as neoplasias que acometem as mulheres e 60% dos casos ocorrem nos países desenvolvidos. As taxas mais altas de incidência padronizadas por idade estão nos Estados Unidos e Canadá, 22,8/100.000 mulheres; e Austrália e Nova Zelândia, 12/100.000 mulheres. As taxas mais baixas são encontradas na África e Ásia e variam de 2,5 a 7/100.000 mulheres, nos diferentes países (Boyle & Levin, 2008).

Desde 1972, o câncer de endométrio tem sido a neoplasia maligna mais comum do trato genital feminino nos Estados Unidos (EUA). Dados estatísticos da Sociedade Americana de Câncer estimaram, para o ano de 2010, a ocorrência de 43.470 novos casos e 7.950 mortes em decorrência deste agravo, que ocupa o quarto lugar entre as neoplasias mais incidentes nas mulheres na estimativa para o ano de 2010, superada apenas pelos cânceres de mama, pulmão e cólon (Barakat, 1998; ACS, 2010).

Um estudo realizado na Europa, com o objetivo de avaliar a incidência de câncer do endométrio nos diferentes países, identificou taxas padronizadas por idade acima de 40/100.000 mulheres na República Checa e Eslováquia e menores que 30/100.000 mulheres na França e Espanha. A Inglaterra apresentou a menor taxa de incidência: 23/100.000 mulheres (Bray et al., 2005).

De acordo com os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) brasileiros, as maiores taxas médias de incidência anuais, ajustadas por idade, pela população mundial, foram encontradas em: Jaú (2001-2005: 10/100.000 mulheres); Porto Alegre (2000-2004: 8/100.000 mulheres) e Goiânia (2001-2005: 7,7/100.000

mulheres), enquanto a menor foi observada na cidade de Cuiabá (2001-2005: 3,9/100.000 mulheres) (INCA, 2010).

As taxas de mortalidade relacionadas a esta neoplasia têm diminuído cerca de 60% desde a década de 50, nos países desenvolvidos (Grady & Ernster, 1996). A tendência temporal de mortalidade por câncer de corpo uterino está sendo estudada mundialmente, entretanto, pouco se conhece a respeito da mortalidade por este tipo de câncer nos países em desenvolvimento. No Brasil, somente um estudo acerca do tema foi encontrado na revisão da literatura (Leite & Tanaka, 2007).

O câncer de endométrio tem sobrevida global superior quando comparado a outros tipos de tumores do aparelho genital feminino. Menos de 2% das hiperplasias sem atipia progridem para o câncer em um tempo médio de dez anos, enquanto 23% das hiperplasias atípicas progridem em torno de quatro anos (Kurman & Norris, 1994; Pessini, 2001). Sendo assim, o diagnóstico precoce é essencial para manutenção desta alta sobrevida, mesmo que a história natural da doença apresente evolução lenta (Canary et al., 1992).

Estudos mostraram que a sobrevida do câncer de endométrio está relacionada aos fatores demográficos (idade, cor da pele), clínicos e terapêuticos (Gatta et al., 1998; Cook et al., 2006; Jensen et al., 2008; Zhang et al., 2006, Farley et al., 2000). Entretanto, são poucos os estudos no Brasil que exploram os fatores associados à sobrevida de câncer de endométrio (Canary et al., 1992; Pessini et al., 2007).

Sendo assim, a disponibilidade de estatísticas do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) assim como de dados do RHC de uma instituição que é referência para o tratamento do câncer no Brasil, possibilitou esta dissertação que se propõe a abordar questões relacionadas à mortalidade populacional e à sobrevida hospitalar de pacientes com câncer de endométrio, no estado do Rio de Janeiro, que possam contribuir na abordagem terapêutica e na formulação de políticas públicas voltadas para esta população.

Esta dissertação é constituída de cinco capítulos. Neste capítulo introdutório é contextualizado o tema da pesquisa. No capítulo 2, será apresentado o referencial teórico, contemplando os temas centrais que norteiam este estudo: a anatomia e fisiologia do útero, o câncer de endométrio e suas lesões precursoras, os exames diagnósticos e tratamento, os fatores de risco e proteção associados ao câncer de endométrio, o sistema de informação sobre mortalidade, a análise de tendência, a mortalidade por câncer de endométrio, a análise de sobrevida e os fatores associados à sobrevida do câncer de endométrio. Nos capítulos 3, 4 e 5 serão destacados a

justificativa, os objetivos e os materiais e métodos do estudo, respectivamente. Finalmente, os capítulos 6 e 7 irão contemplar dois artigos que descrevem o desenho do estudo, a fonte de dados, as variáveis a serem utilizadas na pesquisa, assim como a indicação dos métodos para obtenção dos resultados.

II. REFERENCIAL TEÓRICO

Anatomia e fisiologia do útero

O útero, localizado no centro da cavidade pélvica, costuma ser dividido em duas partes: corpo e colo, separados pelo istmo uterino. Possui cerca de 7,5 cm de comprimento e 5 cm de largura. A porção do útero que se encontra acima de um plano imaginário horizontal que passa pelo local de inserção das tubas uterinas é denominada fundo; abaixo do fundo uterino encontra-se o corpo, maior parte do órgão, que se limita inferiormente com o istmo. O istmo continua-se com o colo, que se projeta no interior da porção superior da vagina. No interior do corpo e do colo uterino, encontram-se, respectivamente, a cavidade uterina e o canal endocervical (Macéa & Macéa, 2002; Serapião, 2001).

Estruturalmente, o corpo do útero pode ser dividido em três camadas: uma mucosa, o endométrio; uma túnica muscular espessa, o miométrio; e uma túnica serosa, o peritônio visceral, também chamado perimétrio. O endométrio, revestimento interno da cavidade uterina, é uma mucosa diferenciada, pois se renova todos os meses após se preparar para recebimento de eventual gestação e apresenta-se em três estratos: basal, esponjoso e compacto. Durante a menstruação ocorre a descamação do estrato compacto e de grande parte do esponjoso, motivo pelo qual estas duas camadas são chamadas de funcionais. O estrato basal e o restante do estrato esponjoso são responsáveis pela neoformação endometrial após a menstruação (Macéa & Macéa, 2002).

A camada muscular do útero, ou miométrio, constitui a maior parte da espessura da parede uterina e pode variar de 10 a 20 mm, dependendo da faixa etária, da paridade e do estado funcional do órgão. A camada mais externa da parede uterina é o peritônio visceral que a envolve quase completamente (Macéa & Macéa, 2002).

O ciclo menstrual, que é controlado pelo hipotálamo, resulta da interação dinâmica entre hipotálamo, hipófise, ovários e trato genital, permitindo que o processo reprodutivo ocorra de maneira cíclica. Caracteriza-se pela alternância de uma fase que conduz à ovulação (fase folicular) e de outra preparatória para nidação do ovo fecundado (fase luteal). Estas fases são separadas pelo evento da ovulação (Spritzer & Mallmann, 2001).

As flutuações observadas nos níveis circulantes de estradiol e progesterona ao longo do ciclo menstrual promovem alterações morfológicas no trato reprodutivo e, em especial, no endométrio. A fase folicular (proliferativa) envolve o crescimento do endométrio de 0,5 a 5 mm de espessura. Durante a fase luteal (secretória), as glândulas se tornam progressivamente mais tortuosas e o estroma endometrial torna-se edemaciado. Finalmente, com ausência de fecundação ocorre o declínio do corpo lúteo, isquemia e necrose do endométrio que começa a descamar e um novo ciclo menstrual se inicia (Spritzer & Mallmann, 2001).

O declínio da função ovariana e o cessar das menstruações são eventos comuns do envelhecimento em todas as mulheres e estão associados ao final da capacidade reprodutiva. A menopausa se configura pela cessação permanente da menstruação resultante da falência ovariana. Em geral, ocorre entre os 45 e 55 anos de idade. Pode-se dizer que uma mulher está na menopausa após ocorrência de 12 meses consecutivos de amenorréia (Pereira Filho & Soares, 2001; Ferreira et al., 2001).

A diminuição estrogênica na mulher em pós-menopausa provoca uma série de sintomas neurovegetativos e neuropsíquicos, tais como: ondas de calor, sudorese, palpitações, parestesias, insônia, depressão, falta de concentração e diminuição da libido, em consequência de alterações nos órgãos efetores que apresentam receptores para esteróides sexuais (Ferreira et al., 2001). Para alívio de tais sintomas, costuma-se recomendar a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) que, entretanto, pode exercer em concomitância, outros efeitos sobre órgãos e sistema do organismo feminino, demandando acompanhamento cuidadoso das usuárias (Women's Health Initiative Investigators, 2002).

O útero normal, devido ao hipoestrogenismo pós-menopáusicos, torna-se progressivamente um órgão em repouso, inativo e atrófico. Sendo assim, a atrofia endometrial constitui o achado histológico mais comum em mulheres na pós-menopausa. Entretanto, a mucosa uterina continua responsiva a estímulos de esteróides endógenos e exógenos, podendo sediar alterações proliferativas e hiperplásicas, bem como câncer de endométrio (Fernandes et al., 2001).

A reposição dos estrogênios em mulheres menopáusicas está associada ao aumento do risco de lesões hiperplásicas e carcinoma de endométrio de maneira, dose e duração dependentes, pois estimulam a biossíntese na célula endometrial, levando potencialmente a hiperplasia e adenocarcinoma endometrial. Os progestogênios reduziram este risco, sendo por esta razão indicados em adição aos estrogênios a

mulheres neste período da vida com útero intacto, objetivando redução de anormalidades endometriais (Hobeika et al., 2000; Fernandes et al., 2001).

Além da dose e da duração a via de administração também interfere nesta progressão, sendo que a necessidade de vigilância em pacientes sob terapêutica não deve se restringir ao período de uso, pois os efeitos permanecem, mesmo após sua interrupção (Hobeika et al., 2000; Fernandes et al., 2001).

Dessa forma, embora sejam conhecidos os benefícios da terapêutica de reposição estrogênica em relação ao tratamento dos sintomas climatéricos, persiste a preocupação com seus efeitos sobre o endométrio, assim como o aumento no risco de doenças cardiovasculares, apontado em alguns estudos (Hulley et al., 1998; Karageorgi et al., 2009; Grady et al., 2002; Women's Health Initiative Investigators, 2002).

Câncer de endométrio: lesões precursoras, diagnóstico e tratamento

Em geral, nos países em desenvolvimento, o câncer de endométrio apresenta níveis de incidência quatro a cinco vezes menores que nos países desenvolvidos. Houve um aumento na incidência desta neoplasia a partir da década de 70, atribuído ao uso indiscriminado de estrogênio no tratamento de sintomas relacionados à menopausa. Comprovada a relação entre estrogênio e câncer de endométrio na década de 80, assim como a proteção conferida pela progesterona, ficou estabelecida a obrigatoriedade de associá-la à estrogênio-terapia do climatério nas mulheres com útero, acarretando, então, uma diminuição do número de casos novos. No entanto, outros fatores estão associados a este tipo de câncer, tais como: a maior expectativa de vida, as mudanças no padrão alimentar, o aumento do consumo de gorduras, o aumento da prevalência de obesidade e a diminuição do número de filhos (Silveira & Pessini, 2001).

O câncer de endométrio se apresenta em duas formas diferentes denominadas tipo I e tipo II. Os tumores estrogênio-dependentes (tipo I), com histologia de adenocarcinoma endometrióide, correspondem a aproximadamente 80% dos casos, geralmente são de baixo grau e relacionados com a estimulação estrogênica. Eles podem apresentar mutações no gene *ras* e no gene de supressão tumoral PTEN e estão associados a hiperplasias. Os tumores do tipo II, de tipos histológicos seroso e de células claras, representam aproximadamente 10% dos casos; geralmente são de alto grau, não apresentam relação com a estimulação estrogênica, podem apresentar mutações no gene p53 e são mais agressivos, apresentando maior risco de recidiva e metástases (Boyle & Levin, 2008; Silverberg et al., 2003; Sherman, 2000).

As lesões precursoras, também denominadas hiperplasias, são resultantes de um estímulo estrogênico persistente, endógeno ou exógeno, não antagonizado pela progesterona. São classificadas em simples ou complexas, de acordo com o grau de complexidade arquitetural e também pelas características do núcleo celular, podendo ser hiperplasia atípica ou sem atipia (Silverberg et al., 2003; Alvarenga, 2006). Em ambos os tipos, o sintoma mais comum é a metrorragia que ocorre em pelo menos 75% dos casos. Outros sinais e sintomas, como massa abdominal, disúria, constipação ou diarreia, também podem ser observados (Boyle & Levin, 2008).

A avaliação correta dos principais sintomas está relacionada ao diagnóstico precoce desta patologia, que pode ser realizado por meio de exames como o teste de progesterona, realizado com 10 mg/dia de acetato de medroxiprogesterona durante dez dias. Espera-se que o teste seja positivo, quando a mulher apresenta sangramento após suspensão da droga, nos casos de proliferação endometrial estrogênio dependente. Neste teste, todos os casos de espessamento endometrial e sangramento de privação devem ser analisados histologicamente (Reis, 2001).

A ultrassonografia, de preferência transvaginal, no período peri e pós-menopausa é um método confiável de avaliação de uma eventual patologia endometrial, fornecendo dados para seguimento e conduta. É indicada também para mulheres em uso de TRH, uma vez que ocorre o crescimento endometrial. Em casos de espessamento endometrial (acima de 4 mm) é obrigatório completar a pesquisa por meio de outros métodos diagnósticos como histeroscopia, biópsia endometrial ou curetagem uterina (Reis, 2001).

A citologia endometrial, cujas amostras podem ser obtidas por três métodos (lavado, aspirado e escovado), não apresenta resultados satisfatórios para hiperplasias endometriais, devido à dificuldade em diferenciar a hiperplasia de outras lesões disfuncionais nas amostras obtidas. A acurácia da citologia endometrial varia de 70 a 95% apenas para câncer endometrial, tendo importância como rastreamento somente em pacientes assintomáticas com fatores de risco importantes para esta neoplasia (Reis, 2001).

Os métodos invasivos para avaliação do endométrio incluem a histeroscopia, biópsia endometrial e curetagem uterina. A primeira é indicada em situações onde a visualização intra-uterina aumenta a capacidade diagnóstica, definindo a terapêutica e podendo ser útil também para um melhor estadiamento clínico. A biópsia endometrial é um procedimento que não requer dilatação cervical ou anestesia, com acurácia histopatológica de 87 a 100%. A combinação de histeroscopia com biópsia endometrial

proporciona um bom meio diagnóstico, tanto para lesões disfuncionais e hiperplásicas quanto para carcinoma endometrial, pois a visão endoscópica identifica lesões focais, orienta o local a ser realizada a biópsia e auxilia na identificação de outros fatores prognósticos (Silveira & Pessini, 2001).

A curetagem uterina, apesar de necessitar de centro cirúrgico e ser mais onerosa do que a biópsia endometrial, é o procedimento de escolha na ausência de endoscopia, embora somente 60 a 75% da superfície endometrial sejam retirados (Reis, 2001; Silveira & Pessini, 2001).

A classificação por estadios evolutivos da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) estabelece: como estadio I o tumor limitado à cavidade uterina; estadio II, quando atinge o canal cervical; estadio III, quando se propaga para fora do útero por extensão (metástases vaginais, pélvicas, citologia peritoneal positiva, linfonodos pélvicos ou paraórticos comprometidos); e estadio IV, quando atinge a mucosa da bexiga/reto, quando existe metástase à distância, ou ainda, com linfonodos inguinais metastáticos (Silveira & Pessini, 2001; INCA, 2008; Sobin et al., 2010).

O estadiamento e o tratamento atual do carcinoma de endométrio são cirúrgicos, envolvendo o inventário da cavidade abdominal e a retirada do útero, dos anexos e de todo tumor visível. A cirurgia básica é a laparotomia, com a coleta de material para citologia peritoneal, seguida pela histerectomia total com anexotomia bilateral. A remoção dos anexos é recomendada mesmo que se apresentem com aspecto normal, devido à possibilidade de micrometástases. Após a avaliação da peça, caso seja considerado como estadio IA (tumor limitado ao endométrio), com tumor bem ou moderadamente diferenciado, a paciente está tratada. Nos demais casos, é realizada a linfadenectomia pélvica. Apendicectomia e omentectomia podem ser realizadas nos estadiamentos mais avançados, com alto risco de metástases peritoniais (Silveira & Pessini, 2001; INCA, 2008).

Em situações especiais de alto risco cirúrgico ou anestésico, assim como para tumores em estadios iniciais, pode-se optar pela pan-histerectomia via vaginal, eventualmente seguida de radioterapia (Silveira & Pessini, 2001).

Na primeira revisão ambulatorial são verificados os resultados da citologia peritoneal e do anatomopatológico do material coletado da cirurgia. São considerados de prognóstico ruim: os tipos histológicos papilar e de células claras; tumores pouco diferenciados ou indiferenciados; citologia peritoneal positiva; tumores grandes, invasão miometrial maior que a metade da parede uterina, invasão do colo uterino;

envolvimento de anexos e de gânglios pélvicos e lombo-aórticos (Silveira & Pessini, 2001).

São encaminhadas à radioterapia todas as mulheres com estadiamento que não sejam IA (tumor limitado ao endométrio ou invadindo menos que a metade do miométrio) e IB (tumor que invade até 50% ou mais da espessura do endométrio) com tumores bem diferenciados. A quimioterapia ou a hormonoterapia complementar são utilizadas nos casos de alto risco para doenças sistêmicas e recidivas (Silveira & Pessini, 2001, Sobin et al., 2010).

Fatores de risco associados ao câncer de endométrio

Os principais fatores de risco associados ao câncer de endométrio são aqueles que têm por base a exposição prolongada ao estrogênio: estimulação estrogênica não antagonizada por progestágenos durante a TRH ou com o uso de tamoxifeno, obesidade, nuliparidade, menarca precoce e menopausa tardia (Hobeika et al., 2000; Powell & Rader, 2004; Rose, 1996).

A exposição a estrogênio endógeno também pode estar associada à anovulação crônica como ocorre em síndromes como Stein-Leventhal ou tumores secretores de estrogênio, como, por exemplo, tumor de células da granulosa do ovário (Barakat, 1998).

Estudos realizados com objetivo de investigar a associação entre diabetes e câncer de endométrio demonstraram uma chance de exposição ao fator de risco em questão de aproximadamente 2 a 3 vezes maior entre mulheres com câncer de endométrio, sendo tais associações estatisticamente significativas. Além disso, a associação entre diabetes e esta neoplasia foi investigada nos diferentes estratos da variável Índice de Massa Corporal (IMC) (não sobrepeso, sobrepeso e obesidade), sendo que somente mulheres obesas com diabetes permaneceram com um risco elevado (OR=2,95) e estatisticamente significativo em comparação às obesas não diabéticas. Mulheres categorizadas como sobrepeso e peso normal diabéticas não tiveram associações estatisticamente significativas em comparação com as não diabéticas com sobrepeso e peso normal (La Vecchia et al., 1994; Shoff & Newcomb, 1998).

Quanto ao IMC, os estudos evidenciaram que as mulheres com sobrepeso têm maior risco de apresentar câncer de endométrio em comparação às mulheres com IMC normal. Alguns estudos apontaram riscos relativos, estatisticamente significativos, ajustados por idade, hipertensão, atividade física e consumo de álcool de 3,88 a 6,36 para mulheres obesas em comparação a mulheres com peso normal, com uma forte

tendência linear ($p < 0,001$) conforme aumento do IMC (Shoff & Newcomb, 1998; Lindemann et al., 2008).

Os hábitos alimentares também estão associados a este tipo de câncer. Estudos identificaram que alimentação rica em proteínas e gorduras de origem animal, com altos níveis calóricos, apresenta associação positiva com o câncer de endométrio. Mulheres com esta neoplasia têm uma chance 90% maior de terem sido expostas ao consumo de alimentos de origem animal, mais calóricos, em comparação às mulheres livres desta doença. Quanto ao consumo de proteínas e gorduras de mesma origem, também foram encontrados riscos relativos estatisticamente significativos de 2,0 e 1,5, respectivamente (Hong-Xu et al., 2007; Lucenteforte et al., 2008).

O consumo de colesterol aumenta a chance das mulheres apresentarem câncer de endométrio. A chance de consumirem colesterol em altas quantidades foi 20% maior entre aquelas com câncer de endométrio em comparação a mulheres livres de doença, sendo esta medida estatisticamente significativa (Lucenteforte et al., 2008).

A história familiar de câncer está associada a vários tipos de tumores. Em um estudo caso-controle de base populacional denominado Estudo de Câncer e Hormônios Esteróides, os autores avaliaram a história familiar de vários tipos de câncer como fator de risco para neoplasia maligna do endométrio. Mulheres com câncer de endométrio, que possuem parentes de primeiro grau com a mesma neoplasia, possuem um risco duas vezes maior de desenvolver câncer de endométrio e o resultado foi estatisticamente significativo. Para história familiar de câncer de mama, colo uterino, pulmão, ovário e tireóide não foram encontradas associações estatisticamente significativas, exceto quando mais de um familiar teve diagnóstico de câncer de mama. Neste caso, os casos de câncer de endométrio tiveram uma chance de exposição 7,1 vezes maior do que os controles, sendo esta medida estatisticamente significativa (Grubber & Thompson, 1996).

Fatores de proteção associados ao câncer de endométrio

Estudos realizados na Noruega e nos EUA demonstraram um efeito protetor da variável tabagismo em relação ao câncer de endométrio. Na Noruega, um estudo de coorte identificou que mulheres fumantes apresentaram um risco 45% menor de ter câncer de endométrio em comparação às não fumantes (Lindemann et al., 2008). Nos EUA, um estudo caso-controle identificou que mulheres com câncer de endométrio tiveram uma chance de exposição ao fumo de 0,62 em comparação aos controles (Shoff & Newcomb, 1998). Ambas as associações descritas acima foram estatisticamente

significativas. O provável mecanismo pelo qual o tabaco confere proteção a este tipo de câncer está relacionado ao seu efeito tóxico nos ovários, que pode provocar menopausa precoce, e ao seu efeito antiestrogênico (Grady & Ernster, 1996).

Quanto ao consumo de calorias, proteínas e gorduras de origem vegetal, foram encontradas associações negativas entre esses fatores e o câncer de endométrio, identificando tais hábitos como efeito protetor para esta neoplasia. Mulheres com câncer de endométrio têm uma chance de exposição 50% menor de consumo de calorias, 30% menor de consumo de proteínas e 40% menor de consumo de gorduras de origem vegetal em comparação às mulheres livres de doença. O consumo de suplementos vitamínicos também está associado negativamente a esta neoplasia. Mulheres com câncer de endométrio têm uma chance de exposição 30% menor de consumir tais suplementos. Em análise estratificada por tipo de vitamina utilizada, foi encontrada uma chance de exposição, estatisticamente significativa, dos casos de câncer de endométrio em relação aos controles, de 0,3 para vitamina B (Hong-Xu et al., 2007).

Fatores de crescimento insulino-dependentes (IGFs) possuem um papel importante na regulação, proliferação e diferenciação celular assim como apoptose e transformação. Estudos realizados nos EUA, com o objetivo de investigar associação entre níveis séricos de IGFs e câncer de endométrio, encontraram um efeito protetor quanto aos fatores IGF-1 e IGFBP-3. Entretanto, quanto ao IGF-2 os resultados foram divergentes. Em análise bivariada, Oh et al. (2004) encontraram uma chance de exposição ao fator IGF-2 de 9,67 dos casos de câncer de endométrio em relação aos controles, ajustada por IMC e os resultados foram estatisticamente significativos. Quanto aos fatores IGF-1 e IGFBP-3 foram encontradas razões de chances inversas, de 0,42 e 0,25, respectivamente, com significância estatística somente para IGFBP-3. (Oh et al., 2004).

Lacey et al. (2004), ao estudar mulheres portadoras de câncer de endométrio na pós-menopausa, encontraram uma chance de exposição ao fator IGF-2 65% menor dos casos em relação aos controles. Para os fatores IGF-1 e IGFBP-3 foram encontradas associações de 0,63 e 0,40, respectivamente. No entanto, somente para IGFBP-3 a associação foi estatisticamente significativa

Sistema de Informação sobre Mortalidade

O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) foi criado pelo Ministério da Saúde em 1975 para obtenção regular de dados de base populacional sobre a

mortalidade no país. Sendo assim, as informações contidas nas declarações de óbito (DO) passaram a ser codificadas, tabuladas e divulgadas em anuários estatísticos desse Ministério, de acordo com a 9ª edição da CID-9. Em 1996, passou-se a utilizar a tradução da 10ª edição (CID-10) em língua portuguesa para classificar as informações de mortalidade (MS, 2001).

O sistema oferece aos gestores de saúde, pesquisadores e entidades da sociedade informações úteis para a definição de prioridades nos programas de prevenção e controle de doenças. A base de dados nacional gerada é administrada pelo Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI) em cooperação com o Departamento de Informática do SUS (DATASUS). A operacionalização do Sistema é composta pelo preenchimento e coleta do documento padrão, a DO, sendo este o documento de entrada do sistema nos estados e municípios. Os dados coletados são de grande importância para a vigilância sanitária e análise epidemiológica, além de estatísticas de saúde e demografia (DATASUS, 2008).

Um estudo realizado no Brasil, com objetivo de avaliar a cobertura dos registros de óbitos da população adulta das Unidades da Federação, observou um aumento da cobertura dos óbitos para todas as regiões do país, ao comparar os anos de 1980, 1990 e 2000. A cobertura dos óbitos foi classificada como “satisfatória” (próxima a 90%) para o país, assim como para os estados do Sul, Sudeste, Centro-Oeste e parte do Nordeste (Paes, 2005). Houve, também, uma melhora na qualidade da informação da população recenseada no país o que, juntamente com o aumento da cobertura de óbitos, pode gerar indicadores de mortalidade mais confiáveis que, posteriormente, serão utilizados no planejamento das ações de saúde pública no país (Paes & Albuquerque, 1999).

No estado do Rio de Janeiro, um estudo realizado com o objetivo de avaliar a confiabilidade e a validade da codificação oficial das neoplasias segundo a Lista Brasileira de Mortalidade (CID-BR), encontrou um valor preditivo positivo de 95,7% e um coeficiente kappa de 0,95 (Monteiro et al., 1997).

Análise de Séries Temporais

Uma série histórica é uma seqüência de dados obtidos em intervalos regulares durante um período específico. São estudos que avaliam o comportamento de medidas seqüenciais de um parâmetro ao longo do tempo, objetivando caracterizar a evolução dos fenômenos subjacentes ou aparentes das medidas realizadas, descrever o perfil da

série, fazer estimativas e avaliar quais os fatores que influenciam o seu comportamento, e definir relações de causa e efeito entre duas ou mais séries. Para tal finalidade, dispõe-se de um conjunto de técnicas estatísticas selecionadas de acordo com o tipo de série analisada e do objetivo do trabalho (Latorre & Cardoso, 2001; Massad et al., 2004).

O conjunto de observações ordenadas no tempo pode ser discreto (quando as observações são feitas em tempos específicos) ou contínuo (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 parâmetro (Latorre & Cardoso, 2001; Morettin & Tolo, 2006).

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 probabilísticas (Morettin & Tolo, 2006).

Uma série histórica constitui-se de três componentes: tendência, sazonalidade e variação aleatória, também denominada ruído branco. A escolha do modelo a ser elaborado deve considerar se o relacionamento entre esses componentes ocorre de forma aditiva, multiplicativa ou pela transformação log do modelo multiplicativo. Ao analisar esta série, os componentes devem ser estudados separadamente, sendo o ajuste de uma função polinomial do tempo (regressão polinomial) e a análise do comportamento da série ao redor de um ponto (modelos auto-regressivos) os métodos mais utilizados (Morettin & Tolo, 2006).

Geralmente, faz-se a opção pelos modelos de regressão polinomial quando se tem uma única variável considerada independente (X) e os valores da série considerados como variável dependente (Y). Neste caso, o objetivo fundamental é encontrar a melhor curva que se ajusta aos dados, deixando a relação entre X e Y apropriadamente descrita (Kleinbaum et al., 1987). Para evitar a correlação serial entre os termos da equação da regressão, recomenda-se a transformação da variável período em variável período centralizada (Draper & Smith, 1981).

Neste sentido, a análise de série histórica é um estudo descritivo com inúmeras técnicas estatísticas disponíveis. Além disso, as tendências podem refletir diferenças no acesso e na qualidade dos serviços de saúde ou ainda um aumento ou diminuição em

medidas de frequência como incidência e prevalência de determinados fatores de risco entre populações (Latorre & Cardoso, 2001).

Mortalidade do câncer de endométrio

A mortalidade por câncer de endométrio permaneceu estável nas últimas décadas em alguns países desenvolvidos como: Dinamarca, Finlândia, Noruega e Itália. Já Inglaterra, Suécia, Islândia e Grécia apresentaram tendências decrescentes, estatisticamente significativas, sendo este decréscimo ocasionado por uma melhora da qualidade dos meios diagnósticos e tratamento (Minelli et al., 2004; Klint et al., 2010; Silva & Swerdlow, 1995; Pavlidou et al., 2010; Vessey et al., 2003; Levi et al., 2002).

Em todo o mundo, as taxas de mortalidade por câncer de endométrio são pequenas em relação à incidência. Em 2008, as maiores taxas de mortalidade padronizadas, para câncer de corpo do útero, foram encontrados nos países da Europa Oriental e Estados Unidos (em torno de 5,8 por 100.000 mil mulheres). Países da Europa Ocidental, Canadá, América do Sul e Oceania apresentaram as taxas mais baixas, variando de 0,7 a 2,4 (IARC, 2008).

Um estudo realizado nos países Nórdicos da Europa, durante o período de 1964 a 2004, avaliou a tendência de incidência, mortalidade por esta neoplasia. As taxas de incidência e mortalidade, padronizadas por idade, variaram de 8 a 13 e de 1 a 2 por 100 mil mulheres, respectivamente. Países como Noruega, Finlândia, Suécia e Dinamarca apresentaram tendência de incidência crescente e mortalidade estável. Já a Islândia tanto incidência quanto mortalidade permaneceram constantes. No mesmo estudo, os autores observaram um aumento de 20% na proporção de sobrevivida ao longo do tempo para todos os países, à exceção da Islândia, onde este aumento foi menor (Klint et al., 2010)

Na Inglaterra, no período de 1962 a 1991, a incidência por esta neoplasia apresentou uma tendência crescente, estatisticamente significativa, de 0,6% ao ano, entre mulheres acima de 45 anos. Já a mortalidade apresentou um padrão decrescente, de -1,01% ao ano ($p < 0,01$). A tendência decrescente da mortalidade por esta neoplasia esteve presente em todos os estratos de faixa etária, sendo o declínio mais acentuado entre as mulheres de 70 a 74 anos de idade (Silva & Serdlow, 1995).

Na Itália, um estudo realizado em Umbria, durante o período de 1978 a 1998, identificou taxas ajustadas de incidência de câncer de endométrio de 18 e 20 por 100.000 mulheres, referentes aos períodos de 1978 a 1982 e de 1994 a 1998, respectivamente. Quanto à mortalidade as taxas ajustadas, por cem mil mulheres, foram de 0,9 (1978-1982); 0,9 (1983-1987); 1,1 (1988-1992) e 1,0 (1994-1998). Tanto a

mortalidade quanto a sobrevida por estes tumores apresentaram um padrão constante ao longo do tempo (Minelli et al., 2003).

Nos Estados Unidos, no ano de 2010, ocorreram 7.950 óbitos por câncer de corpo do útero, representando 3% de todos os óbitos por neoplasias malignas entre as mulheres. Neste país, as taxas de mortalidade padronizada para esta neoplasia diminuíram em média 1,5% ao ano durante o período de 1975 a 1992, mantendo-se estável desde então (ACS, 2010).

Porto Rico é território pertencente aos EUA e tem suas estatísticas de mortalidade coletadas pelos RCBP (Edwards et al., 2005). Um estudo foi realizado nesta região e nos EUA, no período de 1992 a 2003, com objetivo de analisar a tendência de incidência, mortalidade e sobrevida por câncer de corpo do útero e comparar os resultados entre as mulheres porto-riquenhas, hispânicas residentes nos EUA, americanas não-hispânicas brancas (NHB) e não-hispânicas negras (NHN). Neste estudo, a incidência por esta neoplasia apresentou aumento estatisticamente significativo entre as porto-riquenhas e NHN com taxas ajustadas de 14,3 e 19,5; 16,6 e 21,1 para os anos de 1992 e 2003, respectivamente. Entre as NHB e hispânicas a incidência permaneceu constante. Quanto à mortalidade, o estudo identificou uma estabilidade nas taxas ajustadas para todos os grupos, entretanto, em análise estratificada por faixa etária, foi encontrada uma tendência decrescente ($p < 0,05$) para as NHB com idade entre 65 a 79 anos e 80 anos ou mais, com uma variação percentual anual estimada (EAPC) de: -0,7% e -0,6%, respectivamente. As curvas de sobrevida apresentaram proporções maiores para hispânicas e NHB, sendo esta diferença estatisticamente significativa (Ortiz et al., 2010)

No Brasil, um estudo realizado no Estado de São Paulo, no período de 1980 a 1998, com objetivo de analisar a tendência temporal de mortalidade por câncer de endométrio, identificou uma tendência crescente ao longo do tempo, tanto para capital quanto nos demais municípios agrupados. Neste Estado, durante o período de estudo, foi observada uma tendência crescente nos coeficientes padronizados no período de 1980-1998 (0,19 - 1,20), com incremento médio de 0,03 a cada ano. Entretanto, este aumento pode ser atribuído à melhora na qualidade de classificação deste tipo de tumor (Leite & Tanaka, 2007).

O Quadro 1 apresenta um resumo dos principais estudos descritivos da mortalidade por câncer de endométrio, publicados entre 1995 e 2010.

Quadro 1. Revisão bibliográfica da mortalidade por câncer de endométrio

Autor, ano	Região e período	Principais resultados
Silva & Swerdlow, 1995	Inglaterra (1962-1987)	Redução de 1,01% ao ano. Em análise estratificada por faixa etária: declínio em todas, mais acentuado entre mulheres de 70-74 anos
Minelli et al., 2002	Úmbria, Itália (1978-1998)	Mortalidade estável Taxas padronizadas por 100.000 mulheres 1978-1982: 0,9; 1983-1987: 0,9; 1988-1992: 1,1; 1994-1998:1,0
Leite & Tanaka, 2007	São Paulo (1980-1998)	Tendência crescente, tanto para capital quanto nos demais municípios agrupados com incremento médio de 0,03 a cada ano
Ortiz et al., 2010	Porto Rico (1992-2003)	Mortalidade estável para hispânicas e não hispânicas negras. Tendência decrescente entre as não hispânicas brancas com idade entre 65 a 79 anos, com uma variação percentual anual estimada (EAPC) de: -0,7% e para mulheres com 80 anos ou mais de: -0,6%
ACS, 2010	Estados Unidos (1975-1992)	Tendência decrescente com redução de 1,5% ao ano
Klint et al., 2010	Países Nórdicos (1964-2004)	Mortalidade estável com um declínio na Suécia e Islândia

Análise de sobrevida

Estudos de sobrevida são aqueles em que o tempo se configura como objeto de interesse, seja interpretado como tempo até a ocorrência de um evento ou como risco de ocorrência de um evento por unidade de tempo. Este modelo é composto de variável resposta, covariáveis explicativas, função de ligação e estrutura de erro. O intervalo de tempo entre o ponto inicial (tempo zero) e um evento subsequente (falha) é conhecido como o tempo de sobrevivência e, embora suas medidas sejam contínuas, suas distribuições raramente são normais. A variável resposta nesses modelos pode ser expressa em forma de probabilidade de sobrevida (probabilidade de não ocorrer o evento de interesse dentro de um intervalo de tempo), taxa de incidência (probabilidade instantânea de ocorrência do evento de interesse no determinado no tempo t) e incidência acumulada (Bustamante-Teixeira et al., 2002; Pagano & Gauvreau, 2004; Carvalho et al., 2005).

A escolha do modelo estatístico mais apropriado para análise de sobrevida depende do delineamento do estudo, de seus objetivos, das variáveis estudadas e da maneira pela qual foram coletados e categorizados os dados, sendo as duas principais técnicas descritivas: atuarial e Kaplan-Meier (Bustamante-Teixeira et al., 2002).

O método atuarial calcula as probabilidades de sobrevida em intervalos fixados previamente, sendo que o número de expostos a risco corresponde aos pacientes vivos no início de cada intervalo. Na análise de sobrevida pelo método Kaplan-Meier, os intervalos de tempo não são fixos, mas determinados pelo aparecimento de uma falha. Os dois métodos assumem como premissa que as observações censuradas têm a mesma probabilidade de sofrerem o evento que aquelas que permanecem em observação, sendo que o método Kaplan-Meier elimina a necessidade de assumir que as censuras das observações ocorreram uniformemente durante os intervalos estudados (Bustamante-Teixeira et al., 2002).

A análise de sobrevida pode ser global ou relativa. Quando se consideram como evento de interesse apenas os óbitos pela doença em estudo, obtém-se a sobrevida global. Por outro lado, quando todas as causas de morte são incluídas na análise, estes dados devem ser corrigidos por redistribuição dos óbitos por outras causas, obtendo-se assim a sobrevida relativa do evento de interesse (Bustamante-Teixeira et al., 2002; Parkin & Hakulien, 1991)

Fatores associados à sobrevida de câncer de endométrio

O câncer de endométrio apresenta sobrevida relativamente elevada e a literatura aponta diversos fatores associados a esta medida, tais como: idade ao diagnóstico, raça/etnia, nível socioeconômico, tipo histológico, grau de diferenciação celular, estadiamento, estados dos receptores de estrogênio e de progesterona no tumor e IMC (Gatta et al., 1998; Cook et al., 2006; Jensen et al., 2008; Boyle & Levin, 2008; Ueda et al., 2008; Gates et al., 2006; Steiner et al., 2003; Farley et al., 2000).

Um estudo realizado na Europa analisou a tendência na sobrevida relacionada ao câncer de endométrio ao longo do tempo, em treze países, durante o período de 1978 a 1989. Cinco anos após o diagnóstico deste câncer, a sobrevida relativa foi de 75% e diminuiu conforme o aumento da idade. Para pacientes com setenta e cinco anos ou mais o risco relativo de morrer comparado a pacientes mais novas (15 a 45 anos) foi quatro vezes maior. No mesmo estudo, a sobrevida relativa em cinco anos foi calculada para o período 1985-1989. Países da Europa oriental (Escócia, 70%; Eslováquia, 69%; Polônia, 66%; e Estônia, 65%) apresentaram menores sobrevidas relativas quando comparados ao padrão da Europa (75%). Suécia (82%), Áustria (81%), os Países Baixos (84%), Islândia (77%), Suíça (77%) e França (75%) apresentaram maiores sobrevidas

em relação ao padrão. Alemanha, Espanha, Inglaterra e Itália apresentaram o mesmo percentual de sobrevida que a Europa (Gatta et al., 1998).

De 1978 a 1989, foi calculado o percentual de sobrevida relativa por país, padronizado por idade, para avaliação de tendência temporal. Houve um aumento no percentual de sobrevida para todos os países, entretanto, esse aumento foi maior para os Países Baixos, Estônia, Islândia, Itália, Polônia e Suécia (de 74,3 para 83,4%; de 58,9 para 66,1%; de 68,1 para 83,3%; de 68,3 para 73,5%; de 56,7 para 65,3%; de 78,7 para 82,9%), respectivamente (Gatta et al., 1998).

Em um estudo realizado nos EUA, no período de 1977 a 1996, foram analisadas as diferenças ao longo do tempo da sobrevida relativa de câncer de endométrio para mulheres negras e brancas. Ela aumentou tanto para as negras (de 29 para 79%) quanto para as brancas (de 63 para 95%), ($p < 0.001$). A diferença entre a sobrevida relativa de negras e a de brancas foi substancialmente menor entre as coortes mais recentes de nascimento em comparação às antigas (Cook et al., 2006).

No que diz respeito às desigualdades sociais, um estudo conduzido na Dinamarca, entre 1994 e 2003, acompanhou uma coorte de 3.826 mulheres que tiveram diagnóstico de câncer de endométrio neste período. A sobrevida relativa em cinco anos foi de 80% e não houve grandes diferenças de acordo com o nível educacional. No geral, não foi encontrada uma forte associação entre as variáveis socioeconômicas e a sobrevida. No entanto, foram encontradas associações estatisticamente significativas quanto ao risco de desenvolver a doença para salários mais elevados (RR= 1,10; IC= 1,02-1,20) e estado civil solteira (RR= 1,31; IC= 1,15-1,50) e divorciada (RR= 0,78; IC= 0,69-0,88). Todas essas variáveis mantiveram-se estatisticamente significativas mesmo após ajuste por fatores socioeconômicos, demográficos e de saúde (Jensen et al., 2008).

A sobrevida global relacionada ao câncer de endométrio oscila em torno de 75 a 85%, uma vez que a maioria das pacientes encontra-se em estadiamento inicial no momento do diagnóstico. Entretanto, para os casos diagnosticados com doença avançada, a sobrevida decresce para níveis bem menores, podendo variar de acordo com fatores prognósticos descritos na literatura como tipo histológico do tumor, estadiamento, grau de diferenciação celular, receptor de progesterona positivo, idade no momento do diagnóstico e cor da pele (Boyle & Levin, 2008; Ueda et al., 2008; Gates et al., 2006; Steiner et al., 2003).

Em um estudo retrospectivo realizado na Alemanha, com o objetivo de identificar fatores prognósticos para o câncer de endométrio, Steiner et al. (2003)

encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os tipos histológicos de tumores. A sobrevida global em 10 anos foi de 78,4% para adenocarcinoma e de 35,3% para os outros tipos agrupados ($p < 0,0001$). Além disso, a sobrevida global estimada foi significativamente maior para pacientes com tumor receptor de progesterona positivo quando comparado com o negativo (74% *versus* 37%, respectivamente) ($p < 0,0017$). Quanto aos receptores de estrogênio, não houve diferença estatisticamente significativa entre positivos e negativos. Tanto o tipo histológico quanto a presença de receptor de progesterona positivo no tumor permaneceram significativamente relacionados à sobrevida de câncer de endométrio na análise multivariada.

Um estudo de base populacional realizado nos EUA, com o objetivo de avaliar os fatores clínicos e patológicos que podem contribuir para as diferenças na sobrevida entre raças, observou que a sobrevida global para as asiáticas foi de 79,4% comparado com 75,2% entre as brancas ($p < 0,01$), sendo que a diferença se manteve após ajuste por estadiamento (89,3 e 82,3%, respectivamente). No entanto, as asiáticas apresentaram a idade média ao diagnóstico mais baixa quando comparadas às brancas: 58,4 e 65,1 anos ($p < 0,01$). Esta diferença se manteve quando estratificada por subtipos histológicos. Ao controlar as análises pela variável idade, a vantagem na sobrevida entre as asiáticas deixou de existir (Zhang et al., 2006).

Um estudo nos EUA avaliou o impacto de fatores como a idade no momento do diagnóstico, o estadiamento e o grau de diferenciação celular na sobrevida de câncer de endométrio. Após a análise multivariada, todos os fatores acima descritos permaneceram estatisticamente significativos, mostrando-se preditores independentes de sobrevida. Quanto à variável idade, as taxas de sobrevida variaram de 90% a 55% nas idades de 40 a 80 anos, respectivamente (Farley et al., 2000).

Um estudo caso-controle aninhado foi realizado em uma população residente no estado de Minnesota/EUA, durante o período de 1975 a 1991, objetivando estimar a incidência, os fatores de risco e a sobrevida relacionada ao câncer de endométrio. A taxa de incidência, ajustada por idade, nesta população foi de 14,3/100.000 mulheres (IC 95% 11,6-16,9). Com relação aos fatores de risco, os autores encontraram uma chance de exposição 30% maior entre os casos para a variável peso e 6% maior entre os casos para IMC, em relação aos controles. A presença de hiperplasia endometrial teve uma chance de exposição cinco vezes maior entre os casos ($OR=5$) e todos esses resultados foram estatisticamente significativos. Além disso, outras associações foram encontradas como estado conjugal, menarca precoce e menopausa tardia, embora sem significância estatística. Com relação à sobrevida, o estudo encontrou uma melhor sobrevida entre

mulheres com estadiamento I (85%) quando comparadas a estadiamento avançado (35%) no momento do diagnóstico ($p < 0,0001$) (Beard et al., 2000).

Um estudo de sobrevida realizado nos EUA, no período 1992-2001, mostrou que, em análise estratificada por fatores prognósticos, as mulheres com $IMC > 25$ apresentaram uma pior sobrevida quando comparado às mulheres de $IMC < 25$ (83,1 e 87,9%, respectivamente), no entanto, os resultados não foram estatisticamente significativos ($p = 0,36$). Fatores prognósticos como raça, estadiamento e presença de receptores positivos de progesterona no tumor permaneceram significativamente associados à sobrevida (Gates et al., 2006).

No Brasil, somente foram encontrados dois estudos relacionados à sobrevida referente ao câncer de endométrio. Na cidade do Rio de Janeiro, em um hospital de referência para tratamento de câncer do trato genital feminino, a sobrevida global em três anos para esta neoplasia foi de 74%. A comparação da sobrevida global por fatores prognósticos foi estatisticamente significativa para idade (87% para pacientes abaixo de sessenta anos e 72% para pacientes com sessenta anos ou mais), estadiamento (87%, 68% e 79% estadios I, II e III respectivamente) e com relação à invasão do miométrio (98%, 90% e 57% para invasão menor ou igual a um terço, dois terços e invasão de todo o endométrio, respectivamente) (Canary et al., 1992).

Na região sudeste do Brasil, um estudo de base hospitalar foi realizado com o objetivo de avaliar a sobrevida relacionada ao câncer de endométrio e identificar fatores prognósticos para pacientes em estadios de I a III. A sobrevida global em dois e cinco anos foi de 90,2 e 81,4%, respectivamente. Na análise bivariada, o estadiamento, o grau de diferenciação celular, o tipo histológico, a metástase para linfonodos e a idade foram preditores significativos de óbito ($p < 0,005$). Em análise multivariada, as variáveis estadios III ($p < 0,001$), tipo histológico não endometrióide ($p < 0,027$) e idade acima de 70 anos ($p < 0,04$) foram associados negativamente à sobrevida por câncer de endométrio (Pessini et al., 2007).

A seguir é apresentado o resumo dos estudos de sobrevida por câncer de endométrio, publicados entre 1992 e 2008 (Quadro 2).

Quadro 2. Revisão bibliográfica da sobrevida do câncer de endométrio

Autor, ano	Local	Período	Resultados	Metodologia
Canary et al., 1992	Brasil	1981-1985	4 anos de SG para uma coorte de mulheres encaminhada a radioterapia: 78%, SLD: 74%. SLDL: 74%. Idade menor que 60 anos: 87%, mais de 60 anos: 72. Estadiamento I: 87%, II: 68% e III: 79%	Método atuarial
Cook et al., 1996	Estados Unidos- (SEER, 9 RCBP)	1977-1996	5 anos de SR: brancas: 95%, negras: 79%. Por faixa etária: brancas (40-49: 95%, 50-59: 93%, 60-69: 88%, 70-79: 83%, 80 anos +: 73%) e negras (40-49: 78%, 50-59: 77%, 60-69: 61%, 70-79: 53%, 80 ou +: 35%)	Método atuarial
Gatta et al., 1998	EUROCARE, 13países	1978-1989	5 anos de SR: Estônia: 65%, Polônia: 66%, Eslováquia: 69%, Escócia: 70%, Alemanha, Espanha, Inglaterra, Itália e França: 75%, Islândia e Suíça: 77%, Áustria: 81%, Suécia: 82% e os Países Baixos: 84%. Houve um aumento para todos os países ao longo do tempo, sendo que para os Países Baixos (de 74,3 para 83,4%), Estônia (de 58,9 para 66,1%) Islândia (de 68,1 para 83,3%) Itália (de 68,3 para 73,5%) Polônia (de 56,7 para 65,3%) e Suécia (de 78,7 para 82,9%) este aumento foi maior	Método atuarial
Farley et al., 2000	Estados Unidos	1990-1997	5 anos de SG para tumores do tipo endometrióide, por faixa etária: 40 anos: 90%, 80 anos: 55%	Kaplan-meier
Beard et al., 2000	Estados Unidos	1975-1991	5 anos de SG: 85%. 10 anos de SG: 73%. 5 anos de SG : estadiamento I: 82%, outros agrupados: 35%	Kaplan-meier
Steiner et al., 2003	Alemanha	1994-2003	10 anos de SG para adenocarcinomas: 78%, outros tipos agrupados: 35%, receptor de progesterona-sim: 74%, não: 34 %	
Gates et al., 2006	Estados Unidos	1992-2001	5 anos de SG: IMC>25: 83%, IMC<25: 89%, brancas: 88%, negras: 55%, receptor de estrogênio-sim:86%, receptor de estrogênio-não:57%, receptor de progesterona-sim:90%, receptor de progesterona-não: 37%, estadiamento (I e II): 89%, estadiamento (III e IV): 62%, grau de diferenciação celular baixo: 97%, grau de diferenciação celular alto: 76%	Kaplan-meier
Zhang et al., 2006	Estados Unidos	1992-2001	5 anos de SG para idade até 50 anos: 89%, 50 anos ou mais: 73%. Asiáticas 89%, brancas: 82%. Para estadiamento: asiáticas (I e II): 89% e brancas (I e II): 82%. Asiáticas (III e IV): 41% e brancas (III e IV)34%	Kaplan-meier
Pessini et al., 2007	Brasil	1995-2004	Estudo realizado para pacientes com estadiamento de I a III. SG para 2 anos: 90% (I: 94% , II: 100% e III: 60%, endometrióide: 94% outros tipos agrupados: 62%) e para 5 anos: 81% (I: 87%, II: 83% III: 48%, endometrióide: 87% outros tipos agrupados: 31%)	Kaplan-meier
Jensen et al., 2008	Dinamarca	1994-2003	1 ano se SR: 94%. 5 anos de SR: 80%	Kaplan-meier

III. JUSTIFICATIVA

A cada ano as neoplasias malignas se consolidam como um importante problema de saúde pública. Este fenômeno, condicionado à maior exposição dos indivíduos a fatores de risco, configura o ambiente como importante modulador da associação exposição-desfecho. O câncer de endométrio é a neoplasia mais comum do trato genital feminino nos países desenvolvidos e, mesmo apresentando um bom prognóstico, demanda realizações de pesquisas com objetivo de documentar os seus padrões de ocorrência.

O câncer de endométrio é uma doença que apresenta baixa letalidade e altas proporções de sobrevida. Os fatores de risco ambientais associados têm por base a exposição prolongada ao estrogênio como: dieta rica em gorduras, sedentarismo, obesidade, nuliparidade, uso de TRH, menarca precoce e menopausa tardia. Estudos relacionados à mortalidade por câncer de corpo do útero são escassos, e no Brasil esta temática tem sido pouco explorada. O monitoramento das tendências, por meio de análise de série temporal, pode proporcionar meios de avaliação de determinados padrões como o da mortalidade, assim como sugerir hipóteses, descrever o perfil da série e avaliar quais os fatores que influenciam o seu comportamento.

Informações sobre incidência, prevalência e mortalidade são essenciais para o conhecimento do perfil de populações. Cabe à vigilância epidemiológica o monitoramento de medidas de frequência de doenças, pois após análise e divulgação, estes dados contribuem para a educação e planejamento de ações em saúde. No que diz respeito a neoplasias malignas, apenas o uso de informações sobre óbito não permite o real conhecimento da magnitude do problema, pois existem diferenças entre os tipos de câncer em relação à letalidade e à sobrevida.

A sobrevida de uma série hospitalar, principalmente em instituições de referência, reflete um padrão de sobrevida mais elevado que o da população geral, pois se espera que a experiência clínica e a padronização do tratamento produzam proporções de sobrevida maiores. Além disso, a sobrevida de base hospitalar permite a avaliação de variáveis como estadiamento dos tumores e histologia, que são importantes fatores clínicos.

Os fatores que interferem tanto na sobrevida global quanto na relativa do câncer de endométrio estão sendo estudados em vários países. No entanto, poucos estudos foram realizados no Brasil.

Os estudos de sobrevida tornam-se importantes e necessários porque propiciam um maior entendimento do comportamento da doença, possibilitando uma abordagem mais adequada e eficiente, garantindo, assim, uma maior qualidade no atendimento destes pacientes.

Diante disso, o conhecimento da mortalidade e do padrão de sobrevida relacionado ao câncer de endométrio, assim como de seus fatores prognósticos, torna-se relevante para a Saúde Pública. Tal conhecimento fornece dados para uma política e um planejamento da saúde mais eficiente e eficaz, à medida que possibilita definir relações de causa e efeito entre duas ou mais séries, descrever a qualidade do atendimento prestado pela rede hospitalar, realizar comparações de protocolos terapêuticos e estabelecer normas e objetivos prioritários das ações das autoridades de saúde adequadas à realidade local.

IV. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Analisar a mortalidade por câncer de endométrio entre mulheres residentes no Estado do Rio de Janeiro e estimar a sobrevida das pacientes, atendidas no Hospital do Câncer-II (HC II) do Instituto Nacional de Câncer, no período de 1999 a 2005.

Objetivos Específicos

- Descrever o perfil da mortalidade por câncer de endométrio no Estado do Rio de Janeiro.
- Analisar a tendência da mortalidade por câncer de endométrio no Estado do Rio de Janeiro por meio da série temporal.
- Descrever o perfil demográfico e clínico das pacientes com câncer de endométrio, atendidas no HCII, no período de 1999 a 2005, quanto a idade, cor de pele, escolaridade, renda familiar, estadiamento e tipo histológico.
- Descrever a sobrevida acumulada em cinco anos dessas pacientes quanto variáveis demográficas e clínicas.
- Analisar a associação dos fatores demográficos, clínicos e terapêuticos no tempo de sobrevida de pacientes com diagnóstico de câncer do endométrio.

V. MATERIAL E MÉTODOS

Esta dissertação se apresenta estruturada sob a forma de dois artigos, a saber: “Tendência da mortalidade por câncer de corpo do útero no Estado do Rio de Janeiro, 1996-2008” e “Fatores associados à sobrevida de casos de câncer de endométrio atendidos em hospital especializado no Rio de Janeiro de 1999 a 2005”.

O primeiro artigo corresponde aos dois primeiros objetivos específicos enquanto o segundo artigo, aos objetivos específicos seguintes. O material e métodos está integralmente nos mesmos.

O presente estudo cumpre as exigências da resolução 196/96, respeitando os princípios de autonomia, beneficência, não-maleficência, justiça e equidade. O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do INCA e pelo do Comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública.

VI. 1º ARTIGO – Tendência da Mortalidade por Câncer de Corpo do Útero no Estado do Rio de Janeiro, 1996-2008.

Resumo

Introdução. Os tumores do corpo uterino compõem a mais frequente neoplasia maligna do trato genital feminino nos Estados Unidos e na Europa.s. Em relação às taxas de mortalidade por este câncer, quedas significativas têm sido observadas a partir da década de 60, em alguns países da Europa. **Objetivos.** Analisar a tendência da mortalidade por câncer de corpo do útero entre as mulheres residentes no estado do Rio de Janeiro, no período de 1996 a 2008. **Métodos.** Foram calculados os coeficientes brutos e padronizados de mortalidade, por faixa etária, por meio da média móvel. Para análise da tendência, optou-se pelos modelos de regressão linear e polinomial de segunda e terceira ordem. **Resultados.** Foram registrados 1437 e 2153 óbitos por câncer de corpo do útero, antes e após correção, respectivamente. As taxas de mortalidade ajustadas sem e com correção variaram de 1,09 a 1,44 e 1,86 a 2,02 por 100.000 mulheres. As taxas ajustadas de mortalidade por câncer de útero SOE apresentaram tendência decrescente e constante, estatisticamente significativa. A análise da série temporal da mortalidade por câncer de corpo do útero após redistribuição proporcional dos óbitos classificados como câncer de útero SOE apresentou estabilidade durante o período do estudo. A análise das tendências segundo faixa etária não identificou tendência estatisticamente significativa em nenhum dos modelos testados. **Conclusões.** Não foi evidenciada tendência na mortalidade por câncer de corpo do útero após redistribuição dos óbitos classificados como câncer de útero SOE podendo provavelmente ser resultado de um aumento na acurácia da classificação da causa base de óbito no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1996 a 2008.

Palavras-chave: mortalidade, neoplasias do corpo do útero, tendência, epidemiologia

ABSTRACT

Abstract

Introduction. Corpus uteri cancer is the most frequent gynecological neoplasm in the United States and Europe. Significant decreases in mortality have been observed since the 60's in some countries in Europe. **Objective.** Evaluate mortality trend from corpus uteri cancer in women in the state of Rio de Janeiro, 1996-2008. **Methods.** Crude and standardized mortality coefficients were calculated by age group. For trend analysis, models of polynomial regression, second and third order were used. **Results.** 1437 and 2153 deaths from cancer of uterine body were recorded before and after correction. The adjusted mortality rates without and with correction ranged from 1.09 to 1.44 and from 1.86 to 2.02 per 100000, respectively. The adjusted mortality rates for cancer of uterus NOS showed a downward trend and steady, statistically significant, with an average coefficient for the age group 49 to 50 years or more and 0,67 and 2,35 per 100000 and reduction of 0,06 and 0,15 a year, respectively. Times series analysis of corpus uteri mortality after correction showed stability during the study period. **Conclusions.** There was no significant trend in mortality from corpus uteri cancer after redistribution of deaths classified as uterus NOS that may reflect an accuracy of the underlying cause of deaths in the state of Rio de Janeiro.

Keywords: mortality, corpus uterine neoplasms, trends, epidemiology

Introdução

Os tumores do corpo uterino de origem epitelial são predominantemente adenocarcinomas que têm sua origem no endométrio (90%). Mundialmente, eles ocupam o sétimo lugar entre as neoplasias que acometem as mulheres e 60% dos casos ocorrem nos países desenvolvidos. As taxas mais altas de incidência padronizadas por idade estão nos Estados Unidos, Canadá e Nova Zelândia 18,7/100.000 mulheres. As menores taxas são encontradas em países da África e Ásia e variam de 2,1 a 6,1/100.000 mulheres (Boyle & Levin, 2008; IARC, 2008).

O câncer de corpo do útero é a neoplasia maligna mais comum do trato genital feminino nos Estados Unidos e na Europa (Levi et al., 2002; Linkov et al 2008). Sua incidência tem aumentado em alguns países da Europa Ocidental nas últimas décadas (Silva & Swerdlow, 1995; Parazzini et al., 1991; Pizzani et al., 1999). Provavelmente este fato deve-se à maior prevalência de exposição a fatores ambientais descritos na literatura, como a alimentação rica em colesterol, o sedentarismo, a obesidade, a nuliparidade, a menarca precoce e a menopausa tardia (Hobeika et al., 2000; Powell & Rader, 2004; Rose, 1996; Lucenteforte et al., 2008).

Nos Estados Unidos, a incidência do câncer de corpo do útero se mantém estável desde a década de 80 (Ueda et al., 2008). Segundo a Sociedade Americana de Câncer, esta neoplasia representou 6% de todos os tumores malignos entre as mulheres no ano de 2010, ocupando o quarto lugar, sendo superado apenas pelos cânceres de mama, pulmão e cólon e reto (ACS, 2010).

Em relação às taxas de mortalidade por câncer de corpo do útero, quedas significativas têm sido observadas a partir da década de 60, em alguns países da Europa (Klint et al., 2010; Levi et al., 2002; Bosetti et al., 2008; Silva & Swerdlow, 1995). As maiores taxas de mortalidade padronizadas foram encontradas nos países da Europa Oriental e nos Estados Unidos (em torno de 5,8/100.000), enquanto os países da Europa Ocidental, Canadá, América do Sul e Oceania apresentaram as taxas mais baixas, variando de 0,7 a 2,4/100.000 (IARC, 2008). A taxa de mortalidade padronizada por este câncer nos Estados Unidos diminuiu em média 1,5% ao ano durante o período de 1975 a 1992, mantendo-se estável desde então (ACS, 2010).

A tendência temporal de mortalidade por câncer de corpo uterino está sendo estudada no mundo inteiro, entretanto, pouco se conhece a respeito da mortalidade por este tipo de câncer nos países em desenvolvimento. No Brasil, somente um estudo acerca do tema foi publicado (Leite & Tanaka, 2007).

Em análise de série temporal, deseja-se modelar o fenômeno estudado para descrever seu comportamento ao longo do tempo (Massad et al., 2004). Estudos desta natureza podem gerar hipóteses etiológicas ou sugerir fatores de risco relacionados à determinada doença, buscando definir relação de causa e efeito entre duas ou mais séries (Latorre & Cardoso, 2001; Benhamou & Raymond, 1997). Além disso, estudos de tendência podem refletir diferenças no acesso e na qualidade dos serviços de saúde (Muller, 2005).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi analisar a tendência da mortalidade por câncer de corpo do útero entre as mulheres residentes no estado do Rio de Janeiro, no período de 1996 a 2008.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo descritivo de série temporal, utilizando dados de óbitos por câncer de corpo de útero em mulheres residentes no Estado do Rio de Janeiro. Foram analisados 13 anos consecutivos, de 1996 a 2008, cujos dados de óbito foram obtidos no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde (DATASUS/MS) e os dados populacionais, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Inicialmente foram calculados os coeficientes anuais brutos de mortalidade por câncer de corpo do útero sem correção, sendo considerando o total de óbitos classificados pelo SIM como “corpo do útero”. Foram calculados também os coeficientes corrigidos de mortalidade por esta neoplasia, sendo a correção realizada por meio da redistribuição proporcional de todas as causas classificadas como “neoplasia maligna do útero, porção não especificada” (SOE), para câncer de corpo e colo do útero. Para eliminar o efeito da mudança da estrutura etária ao longo do tempo nas taxas de mortalidade foram calculados os coeficientes padronizados, tomando como base a população mundial (Segi, 1960).

Em seguida foram obtidos diagramas de dispersão das taxas de mortalidade segundo os anos-calendário de estudo, com o intuito de visualizar a função matemática que estaria representando a relação entre as variáveis.

Para realização do processo de modelagem optou-se por regressão polinomial, considerando como variável dependente (Y) as taxas padronizadas de mortalidade e como variável independente (X), os anos do estudo. Para análise da tendência, foram testados os modelos de primeiro, segundo e terceiro graus. A significância estatística da tendência foi admitida quando o modelo obteve $p < 0,05$.

Para suavizar a oscilação dos pontos da série, foi realizado o alisamento por meio da média móvel centrada em três termos e para evitar a auto-correlação entre os pontos, a variável tempo foi centralizada através do ponto médio da série histórica (Latorre & Cardoso, 2001).

Foram elaborados modelos para mortalidade por câncer de corpo do útero estratificados por faixa etária (até 49 e 50 anos ou mais), comparando as tendências.

A escolha do melhor modelo foi baseada no nível de significância (valor de p); quando dois ou mais satisfaziam o critério, analisou-se meio do coeficiente de determinação (R^2) e optou-se pelo modelo mais simples. Para avaliar a adequação do modelo foi realizada a análise de resíduos. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS versão 13.0 e no R versão 2.4.0.

Resultados

Foram registrados 1437 óbitos por câncer de corpo do útero no período de 1996 a 2008 no Estado do Rio de Janeiro e após correção houve um aumento de 50% no total de óbitos (2153). Observou-se que as taxas de mortalidade ajustadas sem e com correção variaram de 1,09 a 1,44 e 1,86 a 2,02 por 100.000 mulheres, respectivamente (Tabela 1).

A análise das tendências da mortalidade por câncer de corpo do útero, segundo faixa etária, não identificou tendência estatisticamente significativa em nenhum dos modelos testados para mulheres com até 49 anos. Entre as mulheres com 50 anos ou mais foi observada uma tendência de estabilidade, no início do período e no meio do período um comportamento crescente e não constante (Tabela 2).

As taxas ajustadas de mortalidade por câncer de útero SOE no Estado do Rio de Janeiro, no período entre 1996-2008, apresentaram tendência decrescente e constante, estatisticamente significativa, com um coeficiente médio para a faixa etária de até 49 e 50 anos ou mais de 0,67 e 2,35 por 100 mil mulheres e redução de 0,06 e 0,15/ano, respectivamente (Tabela 3).

A análise da série temporal da mortalidade por câncer de corpo do útero após redistribuição proporcional dos óbitos classificados como câncer de útero SOE apresentou relativa estabilidade durante o período do estudo. A análise das tendências segundo faixa etária não identificou tendência estatisticamente significativa em nenhum dos modelos testados.

A análise de resíduo mostrou que não houve violação dos pressupostos e que o modelo foi bem ajustado (Anexo I).

Tabela 1. Frequência e taxa, por média móvel trienal, com e sem correção, de óbitos por câncer de corpo do útero, por 100000 mulheres, período de referência e intervalo de confiança (IC95%).

Período	Média móvel trienal		Taxa sem correção*	IC(95%)	Taxa corrigida*	IC(95%)
	Sem	Com				
1996/98	83	141	1,12	(0,85;1,39)	1,89	(1,30;2,49)
1997/99	91	152	1,22	(0,91;1,53)	2,02	(1,36;2,67)
1998/00	92	150	1,17	(0,88;1,45)	1,89	(1,31;2,47)
1999/01	93	148	1,12	(0,86;1,37)	1,75	(1,25;2,25)
2000/02	95	144	1,09	(0,84;1,33)	1,62	(1,18;2,06)
2001/03	117	168	1,32	(1,00;1,64)	1,87	(1,33;2,42)
2002/04	122	171	1,38	(1,03;1,72)	1,90	(1,35;2,46)
2003/05	135	188	1,50	(1,11;1,88)	2,06	(1,44;2,68)
2004/06	124	176	1,39	(1,05;1,73)	1,91	(1,36;2,46)
2005/07	136	193	1,44	(1,08;1,79)	1,98	(1,41;2,54)
2006/08	135	194	1,34	(1,03;1,65)	1,86	(1,36;2,37)

* Ajustadas pela população mundial

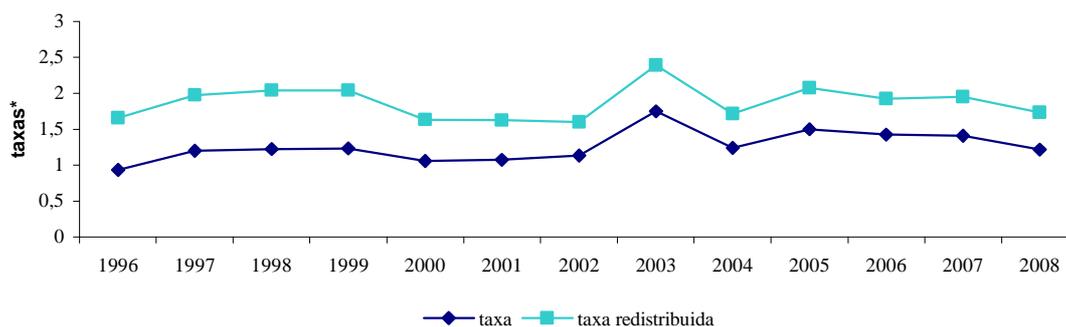
Fonte: SIM, 2010; IBGE, 2010

Tabela 2. Análise da tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade por câncer de corpo do útero, sem correção, segundo faixa etária, Rio de Janeiro, 1996-2008

Idade	Modelo	R ² (%)	Valor de p
Até 49	Não significativo		
50 ou +	$Y = 1,33 + 0,08x - 0,002x^3$	82	0,001
Total	$Y = 1,28 + 0,08x - 0,002x^3$	78	0,002

Tabela 3. Análise da tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade por câncer de útero SOE, segundo faixa etária, Rio de Janeiro, 1996-2008

Idade	Modelo	R ² (%)	Valor de p
Até 49	$Y = 0,67 - 0,05x$	92	0,001
50 ou +	$Y = 2,36 - 0,15x$	94	0,001
Total	$Y = 2,61 - 0,19x + 0,01x^2$	98	0,0001



* Ajustadas pela população mundial

Figura1. Taxas ajustadas de mortalidade por câncer de corpo de útero, com e sem redistribuição dos óbitos classificados como câncer de útero SOE, Rio de Janeiro, 1996-2008.

Discussão

As taxas padronizadas de mortalidade por câncer de corpo do útero permaneceram estáveis nas últimas décadas em alguns países desenvolvidos como: Dinamarca, Finlândia, Noruega e Itália. Já os países como Inglaterra, Suécia, Islândia e Grécia apresentaram tendências decrescentes, estatisticamente significativas, sendo este decréscimo ocasionado por uma melhora da qualidade dos meios diagnósticos e tratamento (Minelli et al., 2004; Klint et al., 2010; Silva & Swerdlow, 1995; Pavlidou et al., 2010; Vessey et al., 2003).

Um estudo realizado em Porto Rico identificou uma estabilidade nas taxas de mortalidade por esta neoplasia para o período de 1992-2003, sugerindo que não houve grandes avanços no tratamento desta doença nos últimos anos (Ortiz et al., 2010).

No Brasil, parte do aumento nas taxas de mortalidade por câncer de corpo do útero pode ser atribuída à diminuição da mortalidade por câncer de útero, porção não especificada. Ou seja, a diminuição dos coeficientes de óbito por câncer de útero SOE acompanhada do aumento dos coeficientes de óbito por câncer de corpo do útero pode refletir uma melhora do diagnóstico, com aumento dos casos específicos e redução das notificações não específicas.

O aumento nas taxas de mortalidade por câncer de corpo do útero com diminuição nas taxas de mortalidade por câncer de útero SOE observada no estado do Rio de Janeiro corrobora resultados similares observados no estado de São Paulo. Neste estudo, foi observada uma tendência crescente da mortalidade por câncer de corpo do útero tanto para capital quanto nos demais municípios agrupados, no período entre 1980

a 1998, com uma taxa média de 1,65 e 0,76 por 100.000 mulheres e incremento de 0,04 e 0,02/ano, respectivamente. Quanto à mortalidade classificada como câncer de útero SOE a taxa média foi de 3,73 e 4,49 por 100.000 mulheres com redução de 0,09 e 0,03/ano para a capital e demais municípios agrupados, respectivamente (Leite & Tanaka, 2007).

A análise das taxas padronizadas de mortalidade por câncer de corpo do útero corrigidas mostrou uma relativa estabilidade da mortalidade por este tipo de câncer no estado do Rio de Janeiro, no período de 1996 a 2008. Nesse sentido, a tendência crescente da mortalidade por câncer de corpo do útero, neste estado, pode ter ocorrido devido a uma melhora na especificação da causa básica de óbito, ocasionada após o treinamento de profissionais de saúde junto ao início do Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero em 1998, acarretando o aumento na acurácia da definição da causa base de óbito.

O presente estudo possui algumas limitações que devem ser apontadas. Primeiramente, trabalha-se com dados secundários onde diferentes indivíduos atuam como notificadores da causa básica de óbito no SIM. Entretanto, o sistema possui padronização de codificação de acordo com a 10^a revisão da classificação internacional de doenças, vigente durante o período do estudo. Além disso, o número limitado de observações anuais acarretou flutuações aleatórias nas séries, desse modo, optou-se por trabalhar com médias móveis, de maneira a suavizar os dados.

Por outro lado, este é o primeiro estudo de mortalidade por câncer de corpo do útero realizado no estado do Rio de Janeiro e um dos poucos no Brasil. Apesar da classificação dos óbitos por “neoplasia maligna de útero, porção não especificada”, que não corresponde a uma causa específica de morte, estar diminuindo neste estado, identifica-se necessidade de melhorias no SIM. A redistribuição utilizada nos dados de mortalidade permite uma real discussão da situação desta neoplasia no estado uma vez que a tendência ao longo do tempo muda após a correção.

Devido às diferenças no que diz respeito à mortalidade por câncer de corpo do útero nos diferentes países, outros estudos são necessários nas diferentes regiões do país, para determinar seu padrão epidemiológico e, desta maneira, contribuir com o aprimoramento de políticas públicas de prevenção primária e secundária.

Conclusões

Não foi evidenciada tendência na mortalidade por câncer de corpo do útero após redistribuição dos óbitos classificados como câncer de útero SOE podendo

provavelmente ser resultado de um aumento na acurácia da classificação da causa base de óbito no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1996 a 2008.

Este estudo contribui para o conhecimento do câncer de corpo do útero no Estado do Rio de Janeiro e no Brasil. No entanto, estudos sobre o tema são necessários, principalmente nos países em desenvolvimento.

Referências bibliográficas

American Cancer Society. Cancer facts & figures 2010. Atlanta (USA): American Cancer Society; 2010 .

Benhamou & Raymond. Statistical methods in cancer research. Descriptive epidemiology. Lyon: IARC Scientific publications: 1997; 302p.

Boyle P, Levin B, editors. World Cancer Report. Lyon: Iarc; 2008.

Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer Mortality in the European Union, 1970-2003. *Annals of Oncology*. 2008; 19: 631-640

DATASUS. Informações de Saúde. Estatísticas Vitais – Mortalidade e Nascidos Vivos. Óbitos por residência por capítulo da CID-10, 2008. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 01 dezembro 2010.

Hobeika JD, Zeferino LC, Pinto-Neto AM. Avaliação endometrial em mulheres na pós-menopausa e em usuárias de terapia de reposição hormonal. *Rev. Ciênc Méd* 2000; 9: (1): 12-15.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (homepage na Internet). Disponível em:http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/defaulttab_brasil.shtm. Acesso em: 01 dezembro de 2010.

Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro (Brasil): INCA, 2010.

International Agency for Research on Cancer-IARC (homepage na Internet). Lyon (Franca): WHO; 2008. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN>.

Klint A, Tryggvadóttir L, Bray F, Hakulinen MG, Storm HH, Engholm G. Trends in the survival of patients diagnosed with cancer in female genital organs in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncologica*. 2010; 49: 632-643.

Latorre, M R D O; Cardoso, M R A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos epidemiológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2001; 4, n. 3: 145-152.

Leite MLJGT, Tanaka ACA. Análise da tendência temporal da mortalidade por câncer de útero no estado de São Paulo- 1980 a 1998. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum* 2007; 17 (1): 95-103.

Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer Mortality in the European Union, 1988-1997: The fall may approach 80000 deaths a year. *Int J Cancer*. 2002; 98: 636-637.

Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A, Taioli E. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: Gaps in existing research of modifiable risk factors. *Eur J Cancer*. 2008; I: 1632-1644.

Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, Dal Maso L, Tavani A, Deandrea S, et al. Macronutrients, fatty acids and cholesterol intake and endometrial cancer. *Annals of Oncology*. 2008; 19: 168-172.

Massad, E. et al. Métodos quantitativos em Medicina. São Paulo: Manole, 2004. 570p.

Minelli L, Stracci F, Prandini S, Moffa IF, La Rosa F. Gynaecological cancers in Úmbria (Italy): trends in incidence, mortality and survival, 1978-1998. *Obtetrics & Gynecology*. 2004; 115: 59-65.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. *Vigitel Brasil 2009: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília : Ministério da Saúde, 2010.

Monteiro, G T R, Koifman, R J, Koifman, S. Confiabilidade e validade dos atestados de óbito por neoplasias. I. Confiabilidade da codificação para o conjunto das neoplasias no Estado do Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública* 1997; v. 13: (Supl. 1), p. 39-52.

Muller, EV. Tendência da mortalidade por câncer de colo de útero no estado do Paraná de 1980 – 2000. 2005. 97 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) -Universidade do Oeste de Santa Catarina, Joaçaba, 2005. Organização Mundial de Saúde. *Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados a saúde*, 10ª revisão. v.1.

Ortiz AP, Perez J, Otero-Dominguez Y, Garcia-Rodriguez O, Garced-Tirado S, Escalera-MAlonado F, Gaud-Quintana S, Santiago-Rodriguez E, Svensson K, Vergara-Arroyo JL, Ortiz K, Torres M, Tortolero-Luna G, Figueroa-Vallés N. Endometrial Câncer in Puerto Rico: incidence, mortality and survival (1992-2003). *BMC Câncer*. 2010; 10: 31.

Pavlidou E, Menelaos , Papadakis N, Benos A, et al. Cervical, uterine corpus, and ovarian cancer mortality in Greece during 1980-2005: A trend analysis. *Gynecological Cancer*. 2010; 20: 482-487.

Parazzini F, LA Vechia C, Bocciole L., Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1991; 41:1-16.

Pizzani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of worldwide mortality from 25 cancers in 1999. *Int J Cancer*. 1999; 83: 18-29.

Powell MA, Rader JS. Malignidades Ginecológicas. In: Govidan R. Washington Manual de Oncologia. Rio de Janeiro; 2004. p. 240.

Rose PG. Endometrial Carcinoma. N Engl J Med 1996; 335 (9): 640-49.

Segi, M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Sendai: Tohoku University School of Public Health; 1960.

Silva IS, Swerdlow AJ. Recent trends in incidence of and mortality from breast, ovarian and endometrial cancers in England and Wales and their relation to changing fertility and oral contraceptive use. British Journal of Cancer. 1995; 72: 485-492.

Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198 (218): 218e1-218e6.

Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. The Lancet. 2003; 362: 185-191.

VII. 2º ARTIGO – Fatores Associados à Sobrevida de casos de Câncer de Endométrio Atendidos em Hospital Especializado no Município do Rio de Janeiro, Brasil, 1999-2005.

RESUMO

Introdução. O câncer de endométrio é considerado de bom prognóstico e possui sobrevida elevada se comparado a outros tumores ginecológicos, oscilando em torno de 75 a 85%. Os fatores associados à sobrevida deste tipo de câncer estão sendo estudados mundialmente. Entretanto, são poucos os estudos no Brasil. **Objetivos.** Estimar a sobrevida específica e investigar os fatores a ela associados do câncer de endométrio em um hospital de referência do município do Rio de Janeiro, no período entre 1999 e 2005. **Métodos.** O tempo zero foi a data do laudo histopatológico com o diagnóstico de neoplasia maligna do endométrio. Foi considerado como falha todo caso que foi a óbito por câncer de endométrio durante o período. Foram censuradas as pacientes que completaram o período de seguimento sem ocorrência do evento de interesse, que foram a óbito por outras causas, ou que tiveram perda do seguimento. As funções de sobrevida foram calculadas por meio do método Kaplan-Meier. O teste *Log-rank* foi empregado para a comparação das funções de sobrevida entre os diferentes estratos de cada variável ($p < 0,05$). Foram analisadas como fatores prognósticos independentes as variáveis que apresentaram significância estatística em análise univariada ($p < 0,05$). Para avaliação dos fatores prognósticos associados ao desfecho de interesse foram calculadas as *hazard ratios* e os respectivos intervalos com 95% de confiança, seguindo-se o modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox. **Resultados.** A sobrevida em cinco anos foi de 60,6%. Em análise univariada, mulheres com renda até um salário mínimo, que não estudaram, não brancas e viúvas apresentaram um risco de ocorrência do óbito por câncer de endométrio, estatisticamente significativo ($p < 0,05$), de 2,52; 4,19; 1,70 e 1,85, respectivamente em comparação as categorias de referência renda acima de três salários mínimos ensino superior, brancas e solteiras. Já as mulheres obesas apresentaram um risco 33% menor de ocorrência do evento de interesse (HR: 0,67; IC95%: 0,51;0,87) em relação a não obesas. Na análise multivariada, as variáveis estadiamento, histologia, grau de diferenciação celular e idade apresentaram categorias com efeito estatisticamente significativo. **Conclusões.** O câncer de endométrio apresenta uma sobrevida alta, entretanto, para os casos de histologia não endometrióide, com alto grau de diferenciação celular ou estadiamento avançado a sobrevida decresce para níveis bem menores. Os resultados encontrados enfatizam a importância do diagnóstico dos casos em estadiamento precoce.

Palavras-chave: neoplasias do endométrio, sobrevida, fatores prognósticos, Kaplan-meier, Cox

ABSTRACT

Introduction. Factors associated with survival of endometrial cancer are being studied worldwide. However, only a few studies have been done in Brazil. **Objectives.** To evaluate the specific survival and factors associated with endometrial cancer in a hospital in the municipality of Rio de Janeiro, 1999-2005. **Methods.** Time zero was the date of the histopathologic diagnosis of malignant neoplasm of the endometrium. All women died of endometrial cancer during the period was considered as failure. Were censored patients who completed the follow-up period with no occurrence of event of interest, who died from other causes, or who have had loss of follow-up. Survival functions were calculated using the Kaplan-Meier method. The Log-rank test was used for comparison of survival functions between the different strata of each variable ($p < 0.05$). Were analyzed as independent prognostic factors the variables that showed statistical significance in univariate analysis ($p < 0.05$). To evaluate prognostic factors associated with the outcome of interest were calculated hazard ratios and their ranges with 95% confidence, followed by the semi-parametric Cox proportional hazards results. **Results.** The five-year survival was 60.6%. In univariate analysis, women with incomes own less, who have not studied, not white skin and widows have a risk of death from endometrial cancer, statistically significant ($p < 0.05$), 2.52, 4.19, 1.70 and 1.85 respectively over the reference categories of income above three minimum wages higher education, white skin and single. Already obese women had a 33% lower risk of occurrence of event of interest (HR: 0.67, 95% CI 0.51, 0.87) compared to nonobese. In multivariate analysis, the variables stage, histology, cellular differentiation, and age categories presented with a statistically significant effect. **Conclusions.** Endometrial cancer has a high survival rate, however, for cases of non-endometrioid histology, with a high degree of cell differentiation and advanced stage survival decreases to much lower levels. The results emphasize the importance of diagnosis of early stage cases.

Keywords: endometrial neoplasms, survival, prognostic factors, Kaplan-Meier, Cox

Introdução

O câncer de endométrio é o sétimo tipo de câncer mais prevalente entre as mulheres no mundo. Nos países desenvolvidos, ocupa o quarto lugar, superado apenas pelos cânceres de mama, pulmão e cólon e reto. Nestes países, esta neoplasia apresenta maior importância em termos de incidência do que mortalidade, representando 3,9% de casos novos em relação a 1,7% de mortes. As maiores taxas de incidência estão nos países da Europa, Estados Unidos, Canadá, Argentina e Austrália e variam de 7 a 22,8 por 100.000 mulheres. Já alguns países da África, alguns países da Ásia e o Brasil apresentam as menores taxas, variando de 2,3 a 6,9 por 100.000 mulheres (Boyle & Levin, 2008; Parkin & Hakulien, 1991; IARC, 2008).

Na Europa, um estudo de base populacional observou sobrevida relativa em cinco anos, no período de 1985 a 1989, mais elevada para países da Europa Ocidental, variando entre Suécia (82%) e França (75%). As menores proporções foram encontradas em países da Europa oriental e variaram entre Escócia (70%) e Estônia (65%). Nos EUA, a sobrevida deste tipo de câncer está crescendo ao longo dos anos: durante o período de 1977 a 1996, houve um aumento tanto para mulheres negras (de 29 para 79%) quanto para brancas (de 63 para 95%) ($p < 0,001$). No Brasil, estudos de base hospitalar realizados nos municípios do Rio de Janeiro (1992) e São Paulo (2007) encontraram sobrevida global em três anos e cinco anos de 74% e 81,4%, respectivamente, sendo que o primeiro foi realizado com pacientes que receberam radioterapia durante o tratamento e o segundo, com mulheres com estadiamento de I a III (Canary et al., 1992; Pessini et al., 2007).

Esta neoplasia apresenta uma sobrevida relativamente elevada, se comparada a outros tipos de tumores uma vez que a maioria das pacientes encontra-se com a doença em fase inicial no momento do diagnóstico. Entretanto, para os casos diagnosticados com a doença avançada, a sobrevida apresenta níveis menores, podendo variar de acordo com fatores prognósticos descritos na literatura como tipo histológico do tumor, estadiamento, grau de diferenciação celular, receptor de progesterona positivo, idade no momento do diagnóstico e cor da pele (Boyle & Levin, 2008; Ueda et al., 2008; Gates et al., 2006; Steiner et al., 2003).

Os fatores associados à sobrevida deste tipo de câncer estão sendo estudados mundialmente, entretanto, pouco se conhece a respeito do prognóstico do câncer de endométrio nos países em desenvolvimento. No Brasil, somente dois estudos acerca do tema foram realizados (Canary et al., 1992; Pessini et al., 2007).

A sobrevida de uma série hospitalar, principalmente em instituições de referência, apesar de refletir um padrão de sobrevida mais elevado que o da população geral, permite a avaliação de variáveis como estadiamento dos tumores e tratamento, que são importantes fatores clínicos (Bustamante-Teixeira et al., 2002). Diante disso, o conhecimento do padrão de sobrevida relacionado ao câncer de endométrio e de seus fatores prognósticos é fundamental. Tal conhecimento fornece dados para uma política e planejamento da saúde mais eficiente e eficaz, à medida que possibilita descrever a qualidade do atendimento prestado pela rede hospitalar, realizar comparações de protocolos terapêuticos e estabelecer normas e objetivos prioritários das ações das autoridades de saúde adequadas à realidade local.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi estimar a sobrevida global, a sobrevida específica e investigar os fatores associados à sobrevida de câncer de endométrio em um hospital de referência do município do Rio de Janeiro, no período entre 1999 e 2005.

Material e Métodos

Trata-se de uma coorte hospitalar composta por 801 mulheres, matriculadas em uma unidade de referência para o tratamento de câncer na cidade do Rio de Janeiro, com diagnóstico histopatológico de neoplasia maligna do endométrio (CID 54.1), no período de 1999 a 2005. O tempo zero foi considerado a data do laudo histopatológico com o diagnóstico de neoplasia maligna do endométrio. A data de início de observação foi o dia 01 de Janeiro de 1999 e a data de observação limite para a entrada de novos casos na coorte foi o dia 31 de Julho de 2005. As pacientes foram seguidas retrospectivamente por um período de cinco anos.

Foram elegíveis para o estudo todas as mulheres matriculadas no Instituto Nacional do Câncer (INCA), de acordo com o Registro Hospitalar, no período de 1999 a 2005, que tiveram diagnóstico de neoplasia maligna do endométrio e realizaram tratamento na mesma instituição. Aquelas cujos prontuários não foram localizados (39) ou que foram submetidas a qualquer tratamento prévio, para a doença em estudo, em outra instituição (58) foram excluídas. Assim, a amostra final foi constituída de 704 mulheres.

As informações necessárias para a construção do banco de dados foram obtidas no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e nos prontuários, coletadas por meio de instrumento específico (Anexo II). Os dados foram processados por meio de dupla digitação, em formulário criado no programa Access 2003, sendo que os dois bancos construídos foram comparados no programa Epinfo.

Para análise de sobrevida específica, foi considerado como falha todos os óbitos por câncer de endométrio durante o período. Foram censuradas as pacientes que completaram o período de seguimento sem ocorrência do evento de interesse, que foram a óbito por outras causas, ou que tiveram perda do seguimento, sendo que estas últimas contribuíram até a última data de registro no prontuário médico. Também foi calculada a sobrevida global, em que óbitos por todas as causas foram considerados como falha.

Para informação sobre o desfecho, como datas de óbito e causa básica de morte, além dos prontuários que estavam no arquivo da unidade de estudo, foi feita busca no arquivo morto. Foram coletadas informações da causa do óbito e classificadas pela própria pesquisadora quando não explicitada a causa básica, levando em consideração os eventos clínicos que levaram à morte. Todas as pacientes cuja causa de morte foi complicação decorrente do tratamento da doença e aquelas que receberam cuidados paliativos, hospitalar ou domiciliar, foram consideradas como falha.

As funções de sobrevida foram calculadas por meio do método Kaplan-Meier. O teste *Log-rank* foi empregado para a comparação das funções de sobrevida entre os diferentes estratos de cada variável ($p < 0,05$). Foram analisadas como fatores prognósticos independentes as variáveis que apresentaram significância estatística em análise univariada ($p < 0,05$), sendo estas: idade (até 59, de 60 a 69, de 70 a 79 e 80 anos ou mais), estado marital (solteira, casada, viúva e separada), cor de pele (branca e não branca), escolaridade (superior, ensino médio, fundamental completo e incompleto, nenhum), renda (acima de 3 salários, de 2 a 3 e até um salário mínimo), obesidade (sim, não), grau de diferenciação celular (baixo, moderado e alto), estadiamento (I, II, III e IV) e histologia (endometrióide e demais).

Em análise multivariada todas as variáveis independentes foram incluídas em um único modelo. Para avaliação dos fatores prognósticos associados ao desfecho de interesse foram calculadas as *hazard ratios* (HR) e os respectivos intervalos com 95% de confiança, seguindo-se o modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox. O pressuposto dos riscos proporcionais deste modelo foi avaliado pela análise de resíduos de Schoenfeld e a influência de valores aberrantes pelos resíduos Martingale. O ajuste global do modelo foi avaliado pelo poder explicativo (R^2 do modelo escolhido; R^2 do modelo saturado) e pela análise gráfica da sobrevida por índice prognóstico. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa R, versão 2.4.0.

A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética do Instituto Nacional do Câncer (parecer 83/09) e da Escola Nacional de Saúde Pública (parecer 26/10).

Resultados

A idade mediana da população do estudo foi de 66 anos e a maioria das pacientes apresentavam-se em pós-menopausa ao diagnóstico. Das 704 mulheres elegíveis para o estudo, 266 (38%) foram a óbito por câncer de endométrio e 24 (3%) por outras causas. As censuras ocorreram por perda de seguimento 41 (6%) e por chegar ao final do seguimento sem ocorrência do evento de interesse 373 (53%). O tempo médio e mediano de acompanhamento da coorte foi de 41 e 60 meses, respectivamente. As características gerais da coorte estudada são apresentadas na Tabela 1.

A sobrevida global e a específica (Figuras 1 e 2) em cinco anos foram de 59,2% (95%IC: 55,3-63,0) e 60,6% (95%IC: 57,0-64,4), respectivamente. Em análise estratificada, as pacientes jovens (79%), cor de pele branca (67%), solteiras (70%), escolaridade superior (85%), renda acima de três salários mínimos (72%), obesas (68%), com baixo grau de diferenciação celular (87%), estadiamento precoce (84%), e tipo histológico endometrióide (76%) apresentaram melhores curvas de sobrevida em comparação a mulheres mais velhas (44%), não brancas (49%), viúvas (52%), nível fundamental incompleto (49%), renda até um salário (43%), não obesas (57%) alto grau de diferenciação celular (29%), estadiamento avançado (2%) e outros tipos histológicos agrupados (40%), sendo estas curvas estatisticamente significativas (*Log-rank* <0,05). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à presença ou não de diabetes ($p>0,05$) (Anexo III).

Em análise univariada, mulheres com renda até um salário mínimo, que não estudaram, não brancas e viúvas apresentaram um risco de ocorrência do óbito por câncer de endométrio, estatisticamente significativo ($p<0,05$), de 2,52; 4,19; 1,70 e 1,85, respectivamente em comparação as categorias de referência renda acima de três salários mínimos, ensino superior, brancas e solteiras. Já as mulheres obesas apresentaram um risco 33% menor de ocorrência do evento de interesse (HR: 0,67; IC95%: 0,51;0,87) em relação às não obesas (Anexo IV). Porém, quando ajustados por estadiamento, grau de diferenciação celular, tipo histológico e faixa etária, tais diferenças perderam significância estatística, ou seja, não acrescentaram informação na predição do prognóstico.

Na análise multivariada, as variáveis estadiamento, histologia, grau de diferenciação celular e idade apresentaram categorias com efeito estatisticamente significativo. Observa-se que o risco de óbito por câncer de endométrio é maior para pacientes com estadiamento II (HR: 2,94; IC95%: 1,86;4,65), III (HR: 5,17; IC95%: 3,43;7,82) e IV (HR: 12,47; IC95%: 7,67;20,29), em relação ao estadiamento I. As

razões de riscos das variáveis incluídas no modelo multivariado permaneceram semelhantes em todos os estratos da variável estadiamento (dados não apresentados). As pacientes com histologia não endometrióide apresentaram um risco de morrer por câncer de endométrio de 1,6 (95%IC: 1,1-2,4) em relação a mulheres com histologia endometrióide e, aquelas com alto grau de diferenciação celular, um risco de 3,3 (95%IC: 1,9-5,8), em relação a mulheres que apresentaram baixo grau de diferenciação celular ($p < 0,05$).

Não houve óbito entre as pacientes com idade até 49 anos e a faixa etária de pior prognóstico foi de 80 anos ou mais, na qual as pacientes tiveram um risco de morrer pelo câncer três vezes maior (IC95%: 1,68;5,46) comparativamente às pacientes com idade entre 50 e 59 anos (Tabela 2).

O poder explicativo do modelo ajustado foi de 47% ($R^2 = 0,46$; máximo possível = 0,98), considerado um bom ajuste para modelos de sobrevida. O gráfico de sobrevida por índice prognóstico foi capaz de discriminar os grupos de alto, médio e baixo risco. Observa-se que as curvas ajustadas pelo modelo em cada estrato estavam próximas das estimadas por Kaplan-Meier e que o modelo ajustado foi capaz de diferenciar os grupos criados pelo valor do índice prognóstico, indicando que esse modelo se ajusta razoavelmente bem aos dados (Anexo V).

Os resultados da análise de resíduos mostraram que não houve violação do pressuposto dos riscos proporcionais de Cox, pois nenhuma das variáveis selecionadas para o modelo apresentou padrão característico de associação de seu efeito com o tempo na análise gráfica dos resíduos de Schoenfeld (Anexo VI).

Tabela 1: Características gerais da coorte estudada, Rio de Janeiro, RJ, 1999-2005.

Variáveis	Estratos	N	%
Idade	Até 29	4	0,6
	30 – 39	8	1,1
	40 – 49	45	6,4
	50 – 59	127	18,0
	60 – 69	236	33,5
	70 – 79	208	29,5
	80 e mais	76	10,8
Cor da pele	Branca	460	65,3
	Parda	146	20,7
	Preta	93	13,2
	Sem informação	5	0,7
Estado marital	Solteira	95	13,5
	Casada	319	45,3
	Viúva	229	32,7
	Separada	58	8,2
	Sem informação	3	0,4
Escolaridade	Não estudou	84	11,9
	Fundamental incompleto	212	30,1
	Fundamental completo	244	34,7
	Médio incompleto	16	2,3
	Médio completo	85	12,1
	Superior	50	7,1
	Sem informação	13	1,8
Renda familiar	Até 1 salário mínimo	194	27,6
	De 2 a 3 salários mínimos	263	37,4
	Acima de 3 salários mínimos	145	20,6
	Sem informação	102	14,5
Município de residência	Rio de Janeiro	420	59,7
	Região Metropolitana *	218	31,0
	Outros	66	9,4
Menopausa	Sim	612	86,9
	Não	84	11,9
	Sem informação	8	1,1
Diabetes	Sim	145	20,6
	Não	553	78,6
	Sem informação	6	0,9
Obesidade	Sim	296	42,0
	Não	360	51,1
	Sem informação	48	6,8
Grau de diferenciação celular	Bem diferenciado	177	25,1
	Moderadamente diferenciado	304	43,2
	Pouco diferenciado	223	31,7
Estadiamento	I	363	51,6
	II	131	18,6
	III	149	21,2
	IV	61	8,7
Tipo histológico	Endometrióide	402	57,1
	Misto mulleriano	72	10,2
	Adenocarcinoma SOE	64	9,1
	Seroso-papilar	46	6,5
	Células claras	27	3,8
	Adenoescamoso	25	3,6
	Papilífero	22	3,1
	Outros	46	6,5
Primeiro tratamento realizado	Cirurgia	626	88,9
	Radioterapia	67	9,5
	Quimioterapia	5	0,7
	Hormonioterapia	5	0,7
	Nenhum	1	0,1

*Exceto o município do Rio de Janeiro (Belford Roxo, Duque de Caxias, Itaboraí, Itaguaí, Japeri, Magé, Marica, Mesquita, Nilópolis, Niterói, Nova Iguaçu, Queimados, Rio Bonito, São Gonçalo, São João de Meriti, Seropédica, Silva Jardim e Tanguá)

Tabela 2. *Hazard Ratios* associadas aos fatores prognósticos incluídas no modelo multivariado, mulheres com câncer de endométrio, Rio de Janeiro, 1999-2005.

Variável	Estratos	HR ^a	IC95%
Idade	Até 59 anos	1	
	60 – 69	1,70	(1,04;2,79)
	70 – 79	1,95	(1,16;3,27)
	80anos ou mais	3,03	(1,68;5,46)
Cor da pele	Branca	1	
	Preta e Parda	1,11	(0,83;1,50)
Estado Marital	Solteira	1	
	Casada	0,85	(0,51;1,42)
	Viúva	0,78	(0,46;1,33)
	Separada	1,04	(0,52;2,05)
Escolaridade	Superior	1	
	Ensino médio	1,11	(0,39;3,10)
	Fundamental completo	1,02	(0,38;2,73)
	Fundamental incompleto	1,39	(0,52;3,73)
	Não estudou	1,80	(0,64;5,10)
Renda	Acima de três	1	
	De dois a três	1,12	(0,72;1,75)
	Até um salário	1,50	(0,96;2,35)
Obesidade	Não	1	
	Sim	0,87	(0,64;1,19)
Grau de diferenciação celular	Baixo	1	
	Moderado	1,54	(0,90;2,64)
	Alto	3,36	(1,93;5,84)
Estadiamento	I	1	
	II	2,94	(1,86;4,65)
	III	5,17	(3,42;7,82)
	IV	12,47	(7,67;20,29)
Histologia	Endometrióide	1	
	Outros*	1,68	(1,18;2,40)

* carcinoma SOE, seroso, seroso-papilar, mucinoso, células claras, adenocarcinoma SOE, papilífero, viloglandular, pequenas células, adenoescamoso, adenocarcinoma com metaplasia escamosa, sarcoma do estroma endometrial de alto grau, sarcoma do estroma endometrial de baixo grau, adenossarcoma, tumor misto mulleriano, carcinosarcoma, produtor de mucina.

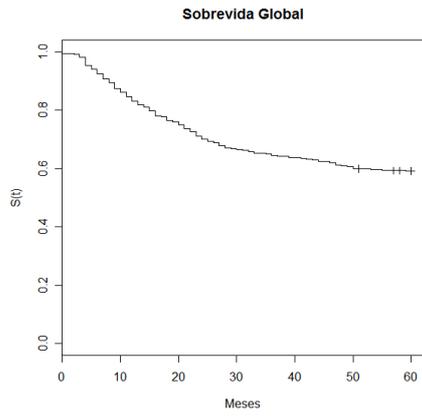


Figura1. Curva de sobrevivência global de câncer de endométrio, Rio de Janeiro, RJ, 1999-2005.

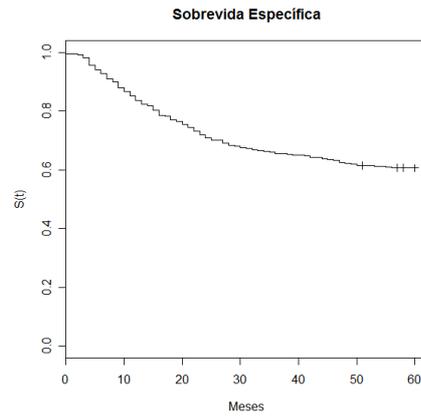
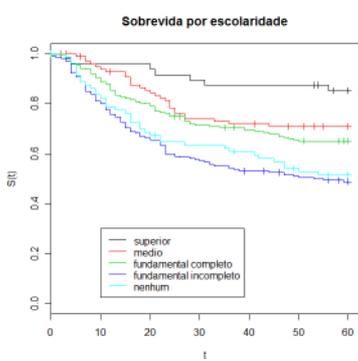
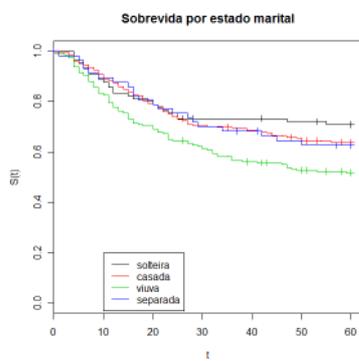
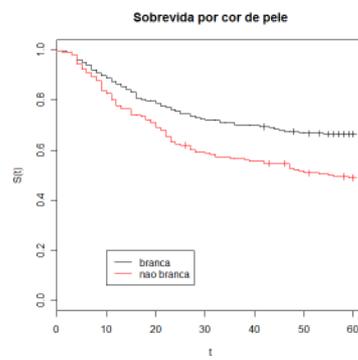
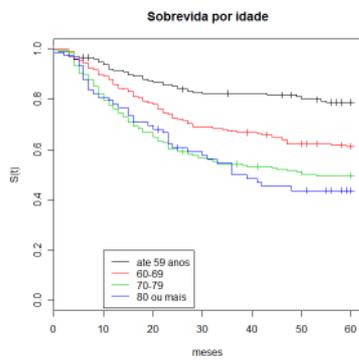


Figura2. Curva de sobrevivência específica de câncer de endométrio, Rio de Janeiro, RJ, 1999-2005.



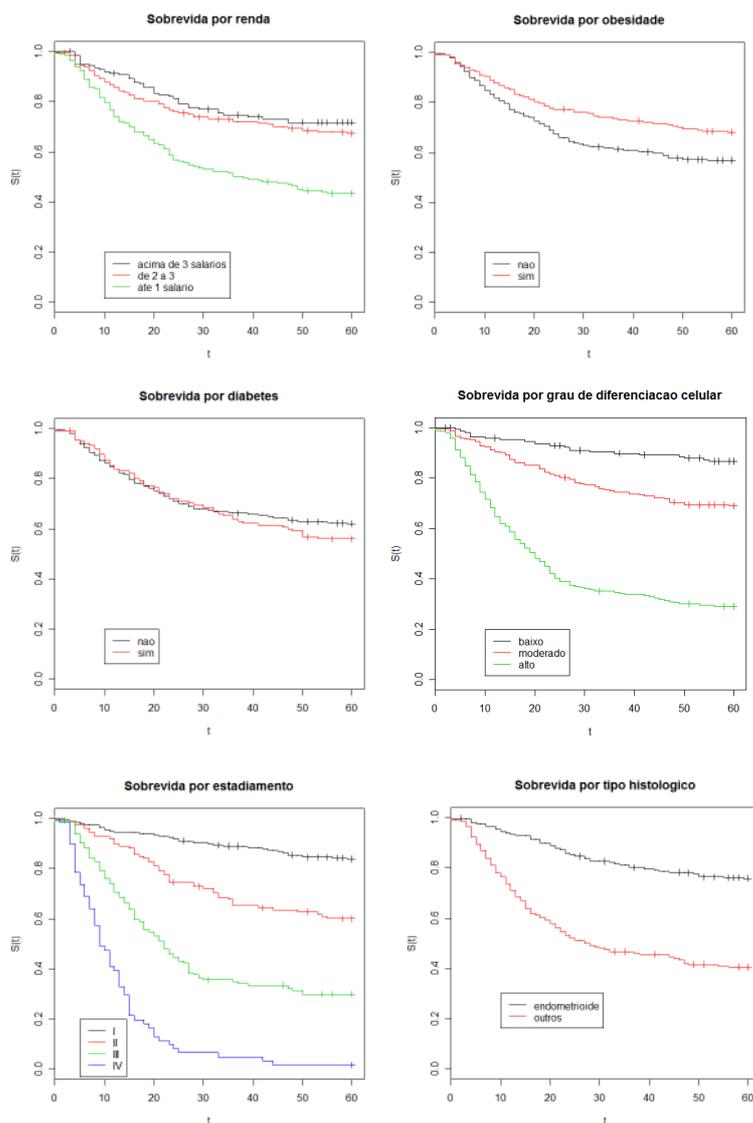


Figura 3. Curvas de sobrevida estratificadas segundo variáveis estudadas. Rio de Janeiro, RJ, 1999-2005.

Discussão

Este estudo de sobrevida de base hospitalar descreve a maior coorte de pacientes com câncer de endométrio estudada no Brasil. Entre os resultados, não houve grande diferença quanto à sobrevida global e específica em cinco anos: 59,2% e 60,6%, respectivamente.

Estudos realizados nos Estados Unidos e na Europa encontraram melhor padrão de sobrevida específica em cinco anos. Nos EUA, a sobrevida específica oscilou entre 86,4% e 88% (Lee et al. 2007, Boyle & Levin, 2008).

No contexto do Brasil, somente dois estudos de base hospitalar analisaram a sobrevida global para este tipo de câncer. No primeiro, realizado no município do Rio de Janeiro, a estimativa foi obtida para uma coorte de mulheres que tiveram resposta

completa a radioterapia e após três anos de seguimento apresentaram uma sobrevida de 74%. No município de São Paulo, mulheres com estadiamento de I a III que realizaram cirurgia como primeiro tratamento tiveram uma sobrevida de 81% em cinco anos (Canary et al., 1992; Pessini et al., 2007).

No presente estudo, o estadiamento avançado, o alto grau de diferenciação celular, a histologia não endometrióide e a idade acima de 79 anos foram marcadores independentes de pior prognóstico para câncer de endométrio. É consenso que o estadiamento avançado está associado a uma pior sobrevida para esta doença (Steiner et al., 2003; Pessini, 2007; Kwon et al., 2007; Zhang et al., 2006; Maxwell et al., 2006; Boyle & Levin, 2008; Ueda et al., 2008; Gates et al., 2006) e os resultados encontrados para grau de diferenciação celular e tipo histológico do tumor corroboram resultados descritos em literatura mundial (Pessini, 2007; Lee et al., 2007).

Estudos prévios relataram uma melhor sobrevida para mulheres mais jovens em comparação às mais velhas, além da associação entre idade precoce e fatores clínicos de melhor prognóstico, como estadiamento precoce e baixo grau de diferenciação celular ($p < 0,01$) (Lee et al., 2007; Burke et al., 1990; Hoffman et al., 1995; Farley et al., 2000). No presente estudo, a idade apresentou-se como um preditor independente de prognóstico, com um risco três vezes maior para mulheres com 80 anos ou mais em comparação a mulheres com até 59 anos, resultado semelhante a um estudo realizado no Canadá, onde mulheres acima de setenta anos tiveram um risco de ir a óbito por câncer de endométrio quase quatro vezes maior (IC95%: 2,31;6,00) em comparação a aquelas com até 59 anos (Kwon et al., 2007). Um estudo realizado nos EUA com dados do SEER (*Survival Epidemiology and End Results Programs*) também encontrou uma melhor sobrevida específica para pacientes com até 40 anos de idade (93%) comparado com aquelas com mais de 40 anos (86,4%) ($p < 0,01$). Na análise multivariada, mulheres até quarenta anos ao diagnóstico apresentaram um fator de proteção contra o óbito pela doença de interesse de 43% (HR: 0,57, IC95%: 0,48;0,67) (Lee et al., 2007).

Nos últimos anos, alguns estudos têm observado que mulheres mais jovens apresentam um pior prognóstico para este tipo de câncer. No entanto, deve-se considerar uma série de limitações encontradas, como amostra pequena, estadiamento clínico inconsistente e diferentes critérios de classificação histológica (Evans-Metcalf et al., 1998; Tran et al., 2000). Sendo assim, o efeito da idade como fator prognóstico para câncer de endométrio ainda não está bem estabelecido, sendo necessário mais estudos para investigar os fatores clínicos e moleculares associados a esta diferença.

O papel da obesidade como fator de risco para câncer de endométrio já é conhecido, devido à maior exposição dessas mulheres a fontes endógenas de estrogênio (Shoff & Newcomb, 1997; Lindemann et al., 2008; McCullough et al., 2008). Entretanto, o efeito da obesidade na exposição na sobrevida deste câncer ainda não está estabelecido. Um estudo realizado nos EUA observou que mulheres obesas apresentavam um risco de óbito por câncer de endométrio duas vezes maior (IC95%: 0,8;5,1) em relação a mulheres não obesas. No entanto, há algumas limitações importantes apontadas neste estudo como a aferição de dados da exposição de interesse por entrevista telefônica e ausência de controle da variável tipo histológico na análise multivariada (Chia et al., 2007). Por outro lado, outros estudos realizados no mesmo país identificaram um melhor padrão de sobrevida entre mulheres obesas em comparação a não obesas, assim como uma correlação da obesidade com outros fatores clínicos, como grau de diferenciação celular, estadiamento, idade e raça (Temkin et al., 2007; Anderson et al., 1996; Studzinski et al. 2003; Everet et al., 2003).

No presente estudo, o melhor prognóstico de pacientes obesas em relação às não obesas, conforme mostrado nas curvas de Kaplan-Meier e no modelo univariado, perdeu a significância após ajuste por outras variáveis preditoras. Este resultado indica que a diferença atribuída ao status obesidade provavelmente deve-se ao fato de mulheres obesas apresentarem maior prevalência de fatores de melhor prognóstico em comparação às não obesas. Neste sentido, obesidade não seria considerada uma variável preditora independente de sobrevida para câncer de endométrio.

Alguns estudos têm demonstrado a existência de associação entre fatores étnico-raciais e a sobrevida pela doença, sendo a raça negra, em geral, considerada como de pior prognóstico, o que pode, em parte, estar relacionado ao nível socioeconômico (Cook et al., 2006; Maxwell et al., 2006; Zhang et al., 2006; Lee et al., 2007). Na presente pesquisa, embora tenha sido observada sobrevida inferior nas pacientes não brancas na análise não ajustada, no modelo multivariado a cor de pele não se mostrou estatisticamente associada ao risco de óbito. Deve-se, no entanto, destacar que a miscigenação étnica no país dificulta uma classificação padronizada da cor da pele por parte dos profissionais de saúde, em função da percepção individual.

As diferenças encontradas quanto às variáveis estado marital, escolaridade e renda perderam significância estatística na análise multivariada. Este resultado é semelhante ao de estudo realizado na Dinamarca (Jensen et al., 2008), sugerindo que para o câncer de endométrio, os fatores clínicos permanecem como importantes preditores independentes de melhor sobrevida.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser comentadas. Primeiro, com relação à variável obesidade, que não pôde ser coletada pelo Índice de Massa Corporal, uma vez que essa informação só foi incluída nos prontuários a partir de 2002, o que acarretou uma alta proporção de perda de informação no período inicial do estudo. Segundo, por se tratar de um estudo com eixo de temporalidade retrospectivo.

Por outro lado, este estudo de sobrevida em cinco anos, de uma coorte com câncer de endométrio, é o primeiro a ser realizado no Estado do Rio de Janeiro e um dos poucos no Brasil. Ao longo do seguimento ocorreram poucas perdas o que acarretou um aumento na precisão dos dados. Quanto às variáveis coletadas e à causa básica de óbito, optou-se por trabalhar com fonte de informação exclusivamente médica, uma vez que o câncer de endométrio é conhecido por apresentar altas proporções de sobrevida e acometer mulheres em faixa etária elevada, em que presença de co-morbidades e causa de morte competitiva são muito comuns. Dessa maneira, evita-se a má classificação da causa básica de morte, tornando a estimativa válida.

Conclusão

O câncer de endométrio apresenta uma sobrevida alta, mesmo em pacientes que não se submeteram ao tratamento convencional, indicando que em alguns casos, a evolução natural da doença é lenta. Entretanto, para os casos de histologia não endometrióide, com alto grau de diferenciação celular ou estadiamento avançado a sobrevida decresce para níveis bem menores.

Neste sentido, os resultados encontrados enfatizam a importância do diagnóstico dos casos em estadiamento precoce, que é considerado um importante preditor independente de prognóstico. Além disso, esta pesquisa ressalta a importância de se trabalhar com serviços de atendimento dos indivíduos com câncer no Brasil, caracterizando o perfil da demanda e descrevendo a sobrevida.

Referências Bibliográficas

Anderson P, Connor JP, Andrews JJI. Obesity and prognosis in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174: 1171-1179.

Boyle P, Levin B, editors. *World Cancer Report.* Lyon: Iarc; 2008.

Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad Saúde Publica* 2002; 18 (3): 579-594.

Canary PCV, Valente MS, Barletta DV, Pinto LHJ. Câncer de endométrio: Análise de cinco anos no INCA. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 1992; (1): 14-19.

Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz Z, Hampton JM. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 441-446.

Cook LS, Kmet LM, Magliocco AM, Weiss NS. Endometrial cancer survival among U.S. Black and White women by birth cohort. *Epidemiology* 2006; 17(4): 469-472.

Burke TW, Heller PB, Woodward JE, Davidson AS, Hoskins WJ, Park RC. Treatment failure in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 96-101.

Evens-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age or younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 349-354.

Everett E, Tamimi H, Greer B. The effect of body mass index on clinical pathologic features, surgical morbidity and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2003; 90: 150-157.

Farley JH, Nycum LR, Birrer MJ, Park RC, Taylor RR. Age-specific survival of women with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 86-89.

Gates J, Hirschfield L, Matthews RP, Yap OWS. Body mass index as a prognostic factor in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *J Natl Med Assoc* 2006; 98 (11): 1.814-1.822.

Gatta G, Lasota MB, Verdecchia A, Eurocare WG. Survival of European Women with Gynaecological Tumours, During the Period 1978±1989. *Eur J Cancer* 1998; 34 (14): 2218-2225.

Hoffman K, Nekhlyudov L, Deligdisch L. Endometrial carcinoma in elderly women. *Gynecol Oncol.* 1995; 58: 198-201.

International Agency for Research on Cancer-IARC (homepage na Internet). Lyon (França): WHO; 2008. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN>.

Jensen KE, Hannibal CG, Nielsen A, Jensen A, Nohr B et al. Social inequality and incidence of and survival from cancer of the female genital organs in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2.003-2.017.

Kwon, JS, Carey MS, Cook EF. Patterns of practice and outcomes in intermediate-and high-risk stage I and II endometrial cancer: a population-based study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17: 433–440

Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer*. 2008; 98: 1582-1585.

Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng N, Berek J, Kapp D, Chan JK. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstetrics & Gynecology*. 2007; 109: 655-662

Maxwell GL, Tian C, Risinger J. Racial disparity in survival among patients with advanced endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006; 107: 2197-2205.

Mc Cullough ML, Patel AV, Patel R. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2008; 17: 73-79.

Parkin DM, Hakulien T. Analysis of Survival. In: Jensen OM, Parkin DM, Macleannan R, Muir CS, Skeet RG, editors. *Cancer Registration: Principles and Methods*. Lyon: IARC; 1991. p. 159-176.

Pessini SA, Zetler CG, Wender MC, Pellanda LC, Silveira, GP. Survival and prognostic factors of patients treated for stage I to stage III endometrial carcinoma in a reference cancer center in Southern Brazil. *Eur. J. Gynaecol. Oncol* 2007; 28 (1): 48-50.

Steiner E, Eicher O, Sagemu JL, Schmidt M, Pilch H, Tanner B, et al. Multivariate independent prognostic factors in endometrial carcinoma: A clinicopathologic study in 181 patients: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13: 197—203.

Shoof SM & Newcomb PA. Diabetes body size and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 1997; 148: 234-240.

Studzijnski Z, Zajewski W. Factors affecting the survival of 121 patients treated for endometrial carcinoma at a Polish hospital. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267:145–7.

Temkim SM, Pezzullo JC, Hellmann M, ChunLee Y. Is Body Mass Index an Independent Risk Factor of Survival Among Patients With Endometrial Cancer? *Am J Clin Oncol* 2007; 30:8-14.

Tran BM, Connel PP, Waggoner S, Romensch J, Mundt AJ. Characteristics and outcome of endometrial carcinoma aged 45 years and younger. *Am J Clin Oncol*. 2000; 23: 476-80.

Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198 (218): 218e1-218e6.

Zhang MM, Cheung MK, Osann K, Lee MM, Gomez SSL et al. Improved survival of Asians with corpus cancer compared with Whites. *Obstet Gynecol.* 2006; 107 (2 Suppl 1): 329-446.

VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para esta dissertação de mestrado, intitulada “Câncer de endométrio: Mortalidade populacional e sobrevida de uma coorte hospitalar no estado do Rio de Janeiro”, os aspectos epidemiológicos desta neoplasia foram analisados sob duas metodologias distintas. Na primeira foi avaliada a tendência temporal da mortalidade por câncer de corpo de útero nas mulheres residentes no estado do Rio de Janeiro, por faixa etária, no período de 1996 a 2008. Na segunda, foi realizada a avaliação de uma coorte retrospectiva de pacientes portadores de câncer de endométrio tratados em um único hospital de referência.

No estudo “Tendência da mortalidade por câncer de corpo do útero no estado do Rio de Janeiro, 1996-2008” os aspectos relacionados à tendência temporal da mortalidade foram explorados. Observou-se que as taxas de mortalidade ajustadas sem e com correção variaram de 1,09 a 1,44 e 1,86 a 2,02 por 100.000 mulheres, respectivamente. Em análise das tendências as taxas ajustadas de mortalidade por câncer de útero SOE apresentaram tendência decrescente e constante, estatisticamente significativa, com um coeficiente médio para a faixa etária de até 49 e 50 anos ou mais de 0,67 e 2,35 por 100 mil mulheres e redução de 0,06 e 0,15/ano, respectivamente. A análise da série temporal da mortalidade por câncer de corpo do útero corrigida não identificou tendência estatisticamente significativa em nenhum dos modelos testados.

Estes achados são condizentes com o padrão de alguns países desenvolvidos como: Dinamarca, Finlândia, Noruega e Itália, no entanto diferem dos países como: Inglaterra, Suécia, Islândia e Grécia que apresentaram tendências decrescentes ocasionadas por uma melhora da qualidade dos meios diagnósticos e tratamento. Não foi evidenciada tendência na mortalidade por câncer de corpo do útero após redistribuição dos óbitos classificados como câncer de útero SOE podendo provavelmente ser resultado de um aumento na acurácia da classificação da causa base de óbito no Estado do Rio de Janeiro, no período de 1996 a 2008.

No estudo “Fatores associados à sobrevida de casos de câncer de endométrio atendidos em hospital especializado no município do Rio de Janeiro, Brasil, 1999-2005” foram revistos os casos de câncer de endométrio, e avaliadas variáveis clínicas e sociodemográficas, relacionadas ao tumor. A sobrevida específica em cinco anos foi de 60,6%, respectivamente. Os fatores associados comportaram-se conforme a literatura internacional: mostraram-se variáveis de pior prognóstico o estadiamento avançado, histologia não endometrióide e alto grau de diferenciação celular.

O eixo de temporalidade retrospectivo constitui uma limitação deste estudo de sobrevida de câncer de endométrio e fatores associados. No entanto, ao longo do seguimento ocorreram poucas perdas, o que acarretou um aumento na precisão dos dados. Os resultados encontrados neste estudo enfatizam a importância do diagnóstico dos casos em estadiamento precoce, que é considerado um importante preditor independente de melhor prognóstico.

Estes estudos contribuem para o conhecimento do câncer de corpo do útero no Estado do Rio de Janeiro e no Brasil. No entanto, novas pesquisas sobre o tema são necessárias, principalmente nos países em desenvolvimento. Questões como a tendência de mortalidade e o padrão de sobrevida em hospitais de outras regiões do país, precisam ser respondidas.

No que diz respeito à saúde pública, o câncer de endométrio é uma doença com baixa letalidade, altas proporções de sobrevida e apresenta fatores de risco ambientais que têm por base a exposição prolongada, endógena ou exógena, ao estrogênio como: sedentarismo, dieta rica em gorduras, obesidade, nuliparidade, uso de TRH, menarca precoce e menopausa tardia. O monitoramento das tendências, assim como o conhecimento da sobrevida e seus fatores associados, podem ser importantes indicadores das mudanças nos hábitos e da efetividade e acesso a serviços de saúde de determinada população. Esta vigilância torna-se essencial para planejamento de políticas de prevenção primária e secundária para esta neoplasia.

Em conclusão, os presentes estudos reforçam a noção de que são bastante relevantes estratégias voltadas ao diagnóstico precoce do câncer de corpo do útero, com consequente manutenção das altas proporções de sobrevida. Esta neoplasia representa uma doença ainda pouco estudada no Brasil. Novas pesquisas relacionadas ao tema poderão contribuir para um melhor conhecimento do padrão epidemiológico e ainda colaborar para o direcionamento de ações de controle deste câncer.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alves LC, Rodrigues RN. Determinantes da autopercepção de saúde entre idosos do município de São Paulo, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2005; 17(5-6): 333-341.

American Cancer Society-ACS. Câncer facts & figures 2010. Atlanta (USA): American Cancer Society; 2010.

Alvarenga M. Anatomia Patológica e Lesões Precursoras. In: Abrão FS. Tratado de Oncologia Genital e Mamária. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p. 371-89.

Barakat RR. Contemporary issues in the management of endometrial cancer. *Cancer J. Clin.* 1998; 48 (5): 299-314.

Bastos AC. Noções de Ginecologia. 8a ed. São Paulo: Atheneu, 1991. Tumores malignos do corpo do útero; p.278-87.

Beard CM, Hartmann C, Keeney GL, Crowson CS, Malkasian GD, et al. Endometrial Cancer in Olmsted County, MN: Trends in Incidence, Risk Factors and Survival. *Ann Epidemiol* 2000; 10 (2): 97-105.

Boyle P, Levin B, editors. World Cancer Report. Lyon: Iarc; 2008.

Bray F, Silva IS, Moller H, Weiderpass E. Endometrial Cancer Incidence Trends in Europe: Underlying Determinants and Prospects for Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 2005; 14 (5): 1.132-1.142.

Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad Saúde Publica* 2002; 18 (3): 579-594.

Canary PCV, Valente MS, Barletta DV, Pinto LHJ. Câncer de endométrio: Análise de cinco anos no INCA. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 1992; (1): 14-19.

Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeco CT, Barbosa MT, Shimakura SE. Análise de Sobrevivência. 1 ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005.

Cook LS, Kmet LM, Magliocco AM, Weiss NS. Endometrial cancer survival among U.S. Black and White women by birth cohort. *Epidemiology* 2006; 17(4): 469-472.

DATASUS. Informações de Saúde, 2008 (homepage na Internet). Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/catalogo/sim.htm>. Acesso em: 15 janeiro 2011.

DATASUS. Informações de Saúde. Estatísticas Vitais – Mortalidade e Nascidos Vivos. Óbitos por residência por capítulo da CID-10, 2008 (homepage na Internet). Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 01 dezembro 2010.

Draper NR, Smith S. Applied regression analysis. New York: Jhon Wiley and Sons; 1981. p.141-69, 250-265.

Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, Schrag D, Jemal A, Wu XC, Friedman C, Harlan L, Warren J, Anderson RN, Pickle LW: Annual report to

the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *Gynecologic Oncology*. 2005; 96(3): 753-759.

Farley JH, Nycum LR, Birrer MJ, Park RC, Taylor RR. Age-specific survival of women with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 86-89.

Fernandes CE, Wehba S, Ferreira JAS, Melo NR. Efeitos da TRH sobre o Endométrio. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. *Tratado de Ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 702-708.

Ferreira JAS, Wehba S, Fernandes CE. Consequências do Hipoestrogenismo Pós-Menopáusicas. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. *Tratado de Ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 655-658

Gates J, Hirschfield L, Matthews RP, Yap OWS. Body mass index as a prognostic factor in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *J Natl Med Assoc* 2006; 98 (11): 1.814-1.822.

Gatta G, Lasota MB, Verdecchia A, Eurocare WG. Survival of European Women with Gynaecological Tumours, During the Period 1978±1989. *Eur J Cancer* 1998; 34 (14): 2218-2225.

Grady D, Ernster VL. Endometrial Câncer. In: D Schottenfeld, JF Fraumeni Jr, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd. Oxford University Press: New York, 1996. p. 1058-1089.

Grady D, Henrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288: 49-57.

Gruber SB, Thompson WD. A population-based study of endometrial cancer and familiar risk in younger women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1996; 5: 411-417.

Halbe HWT & Ruschi RM. Câncer de corpo uterino: importância, epidemiologia e fatores de risco. In: Halbe HWT. *Tratado de ginecologia*. 2^a ed. São Paulo: Roca; 1994. v.2, p.1859-66.

Hobeika JD, Zeferino LC, Pinto-Neto AM. Avaliação endometrial em mulheres na pós-menopausa e em usuárias de terapia de reposição hormonal. *Rev. Ciênc Méd* 2000; 9: (1): 12-15.

Hong-Xu WH, Dai Q, Xiang YB, Zhao GM, Ruan ZX, Cheng JR et al. Nutricional Factors in relation to endometrial cancer: a report from a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer*. 2007; 120: 1776-1781.

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women- HERS Study. *JAMA*. 1998; 280: 605-613.

IESUS. Informe Epidemiológico do SUS. Sistema de informações sobre mortalidade: Considerações sobre a qualidade dos dados. v.11, n.1, 2002. Editorial.

Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Registro hospitalar de câncer: dados dos hospitais do INCA, relatório anual 1994/1998. Rio de Janeiro (Brasil): INCA, 2004.

Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2010. Rio de Janeiro (Brasil): INCA, 2009.

Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro (Brasil): INCA, 2010.

Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Serviço de Ginecologia: Rotinas internas do INCA. Rio de Janeiro (Brasil): INCA, 2008.

International Agency for Research on Câncer-IARC (homepage na Internet). Lyon (Franca): WHO; 2008. Disponível em: <http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN>.

Jensen KE, Hannibal CG, Nielsen A, Jensen A, Nohr B et al. Social inequality and incidence of and survival from cancer of the female genital organs in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2.003-2.017.

Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in Nurse's Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer*. 2009; 126: 208-216.

Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial Hyperplasia and Metaplasia. In: Kurman RJ. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 323-36.

Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. *Applied regression analysis and other multivariable methods*. 2nd ed. Boston: Pws-Kent Publishing Company; 1987.

Klint A, Tryggvadóttir L, Bray F, Hakulinen MG, Storm HH, Engholm G. Trends in the survival of patients diagnosed with cancer in female genital organs in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncologica*. 2010; 49: 632-643.

Lacey JVJ, Potischman N, Madigan MP, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB et al. Insulin-like growth factors, insulin like growth factors binding proteins, and endometrial cancer in post-menopausal women: results from a U. S. case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prev*. 2004; 13 (4): 607-612.

Latorre, MRDO; Cardoso, MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos epidemiológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2010; 4, n. 3: 145-152.

La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Davanzo B, Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994; 70: 950-953.

Leite MLJGT, Tanaka ACA. Análise da tendência temporal da mortalidade por câncer de útero no estado de São Paulo- 1980 a 1998. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum* 2007; 17 (1): 95-103.

Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Cancer Mortality in the European Union, 1988-1997: The fall may approach 80000 deaths a year. *Int J Cancer*. 2002; 98: 636-637.

Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer*. 2008; 98: 1582-1585.

Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, Dal Maso L, Tavani A, Deandrea S, et al. Macronutrients, fatty acids and cholesterol intake and endometrial cancer. *Annals of Oncology*. 2008; 19: 168-172.

Macéa JR, Macéa MIM. Anatomia Cirúrgica da Pelve Feminina. In: Figueiredo O, Neto OF. *Histerectomia Vaginal: Novas Perspectivas*. Londrina: Midiograf; 2002. p.63-70.

Massad, E. Métodos quantitativos em Medicina. São Paulo: Manole, 2004. 570p.

Minelli L, Stracci F, Prandini S, Moffa IF, La Rosa F. Gynaecological cancers in Úmbria (Italy): trends in incidence, mortality and survival, 1978-1998. *Obstetrics & Gynecology*. 2004; 115: 59-65.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979 - 1999. Rio de Janeiro: INCA, 2001.

Monteiro, GTR, Koifman, RJ, Koifman, S. Confiabilidade e validade dos atestados de óbito por neoplasias. I. Confiabilidade da codificação para o conjunto das neoplasias no Estado do Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública*, 1997; v. 13: (Supl. 1), p. 39-52.

Morettin, PA, Toloi, CMC. *Análise de séries temporais*. 2ª ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2006.

Oh JC, Wu W, Tortolero-Luna G, Broaddus R, Gershenson DM, Burke TW et al. Increased plasma levels of insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 are associated with endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13 (5): 748-752.

Ortiz AP, Perez J, Otero-Dominguez Y, Garcia-Rodriguez O, Garced-Tirado S, Escalera-Maldonado F, Gaud-Quintana S, Santiago-Rodriguez E, Svensson K, Vergara-Arroyo JL, Ortiz K, Torres M, Tortolero-Luna G, Figueroa-Vallés N. Endometrial Cancer in Puerto Rico: incidence, mortality and survival (1992-2003). *BMC Cancer*. 2010; 10: 31.

Pavlidou E, Menelaos , Papadakis N, Benos A, et al. Cervical, uterine corpus, and ovarian cancer mortality in Greece during 1980-2005: A trend analysis. *Gynecological Cancer*. 2010; 20: 482-487.

Paes, NA, Albuquerque, MEE. Avaliação da qualidade dos dados populacionais e cobertura dos registros de óbitos para as regiões brasileiras. *Rev Saúde Pública*. 1999; v. 33: n.1, p. 33-43.

- Pagano M, Gauvreau K. Princípios de bioestatística. 1 ed. São Paulo: Thomson Learning; 2004.
- Parkin DM, Hakulien T. Analysis of Survival. In: Jensen OM, Parkin DM, Macleannan R, Muir CS, Skeet RG, editors. Cancer Registration: Principles and Methods. Lyon: IARC; 1991. p. 159-176.
- Pereira Filho AS, Soares A. Endocrinologia da Perimenopausa. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 653-654
- Pessini SA. Lesões Precursoras do Câncer de Endométrio. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 1301-1306
- Pessini SA, Zetler CG, Wender MC, Pellanda LC, Silveira, GP. Survival and prognostic factors of patients treated for stage I to stage III endometrial carcinoma in a reference cancer center in Southern Brazil. Eur. J. Gynaecol. Oncol 2007; 28 (1): 48-50.
- Powell MA, Rader JS. Malignidades Ginecológicas. In: Govidan R. Washington Manual de Oncologia. Rio de Janeiro; 2004. p. 240.
- Reis AFF. Processo Diagnóstico. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 115-117
- Rose PG. Endometrial Carcinoma. N Engl J Med 1996; 335 (9): 640-49.
- Serapião JJ. Genitália Interna. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 9-15
- Sherman ME. Theories of Endometrial Carcinogenesis: A Multidisciplinary Approach. Mod Pathol. 2000; 13(3): 295-308.
- Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. Am J Epidemiol. 1998; 148 (3): 234-240.
- Silva IS, Swerdlow AJ. Recent trends in incidence of and mortality from breast, ovarian and endometrial cancers in England and Wales and their relation to changing fertility and oral contraceptive use. British Journal of Cancer. 1995; 72: 485-492.
- Silveira GPG, Pessini SA. Carcinoma de Endométrio. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 1307-1316
- Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter GL, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA. Epithelial tumours and related lesions. In: Tavassoli FA, Devile P. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: WHO; 2003. p.221-232.
- Spritzer PM, Mallmann ES. Ciclo Menstrual. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 231-236
- Steiner E, Eicher O, Sagemu JL, Schmidt M, Pilch H, Tanner B, et al. Multivariate independent prognostic factors in endometrial carcinoma: A clinicopathologic study

in 181 patients: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13: 197—203.

Sobin L, Gospodarowicz M, Witterkind C, editors. *Classification of malignant tumours*. International Union Against Cancer. 7a ed. Singapura; 2010.

Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198 (218): 218e1-218e6.

Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *The Lancet*. 2003; 362: 185-191.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321-323.

Zhang MM, Cheung MK, Osann K, Lee MM, Gomez SSL et al. Improved survival of Asians with corpus cancer compared with Whites. *Obstet Gynecol*. 2006; 107 (2 Suppl 1): 329-446.

ANEXOS

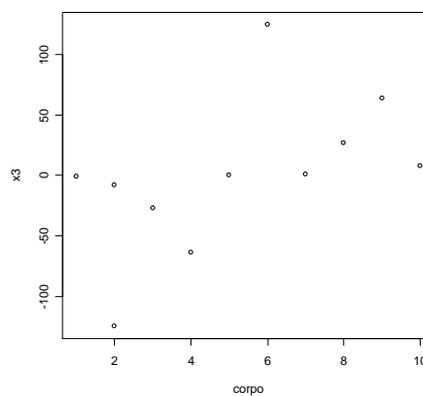
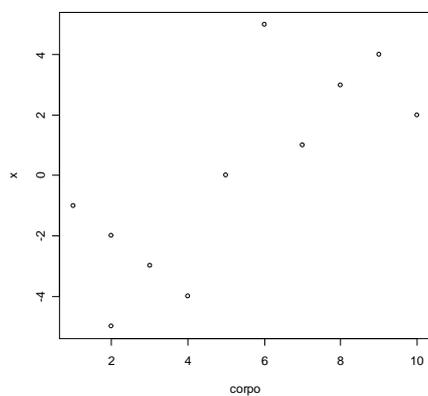
Anexo I. Análise de resíduos da mortalidade por câncer de corpo do útero

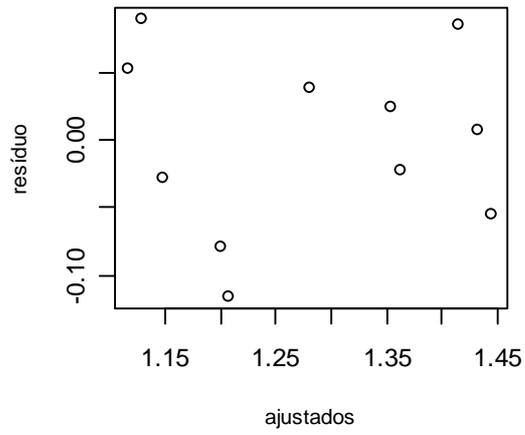
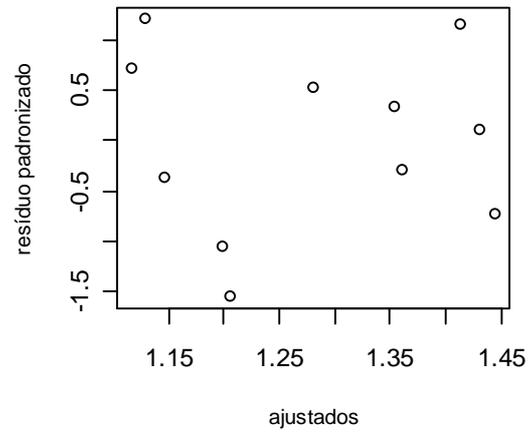
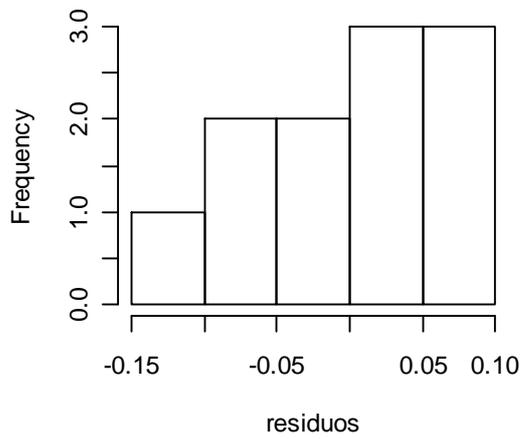
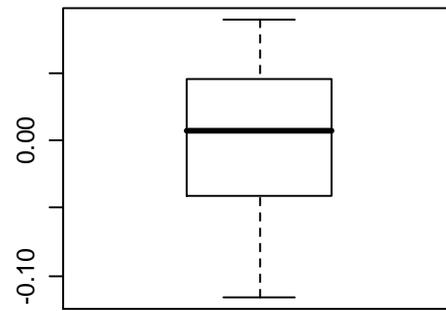
Total

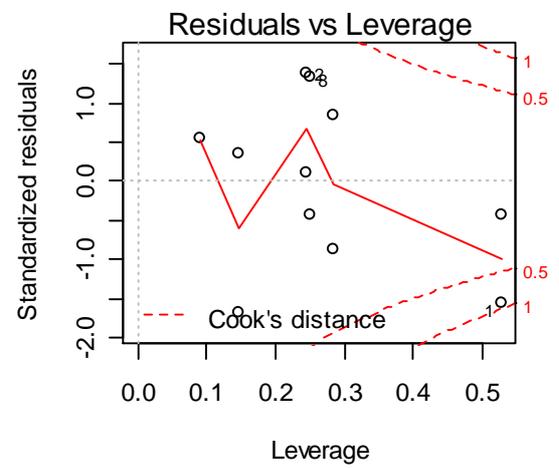
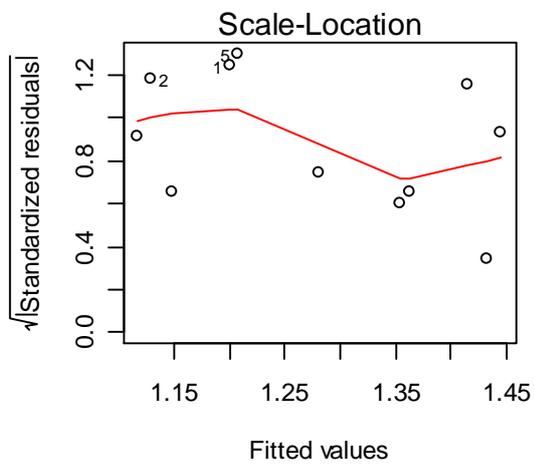
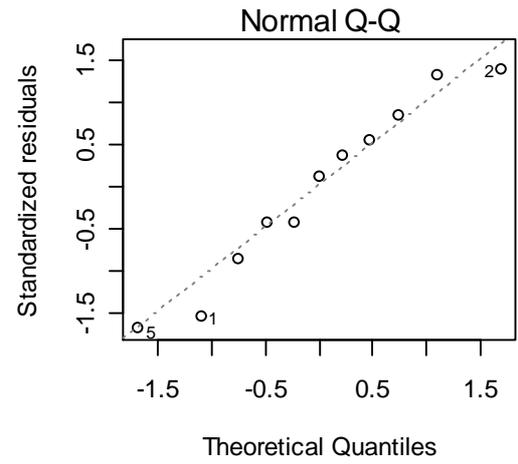
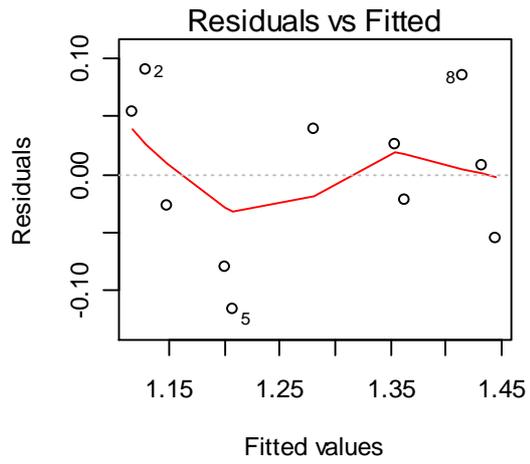
$$Y = 1,28 + 0,08x - 0,002x^3$$

Teste de normalidade Shapiro-Wilk: $p=0,63$

Variável	Coefficiente de Pearson	de IC95%	Valor de p
X	0,75	(0,29;0,93)	0,006
X3	0,52	(0,11;0,85)	0,09



Resíduos X valores ajustados**Resíduos padronizados X valores ajustados****Histograma dos resíduos****Boxplot dos resíduos**

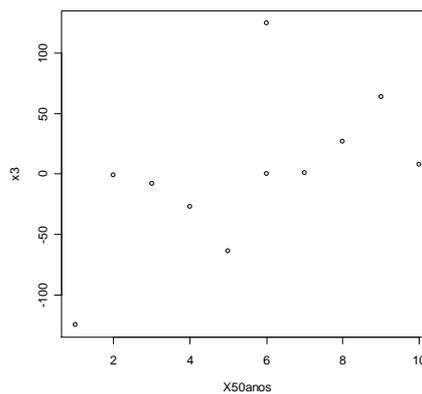
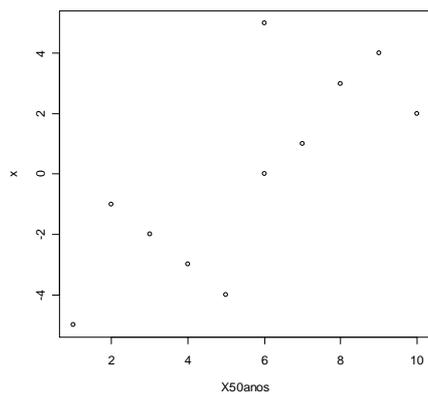


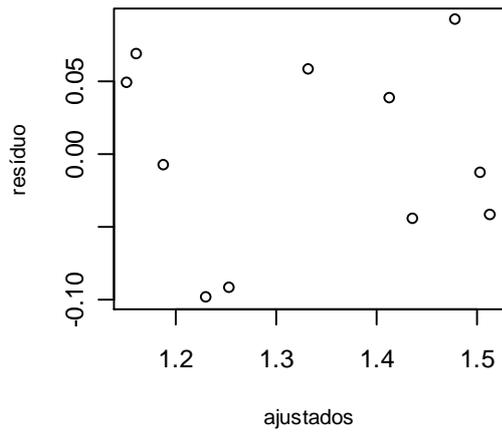
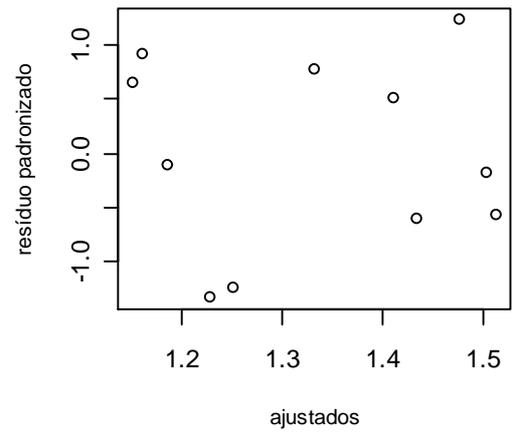
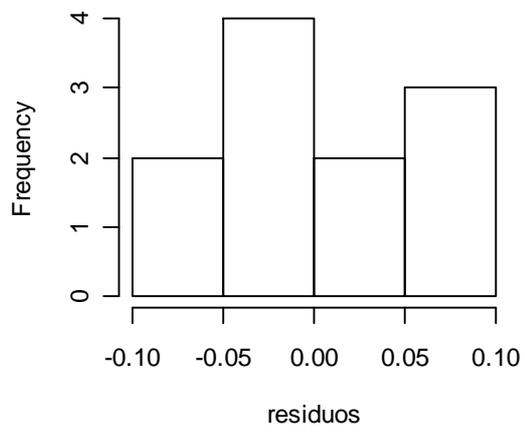
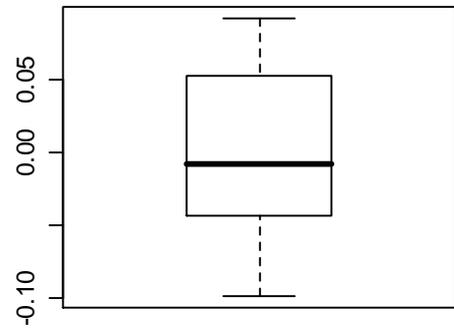
Análise de resíduos para mortalidade por câncer de corpo do útero entre mulheres com 50 anos ou mais.

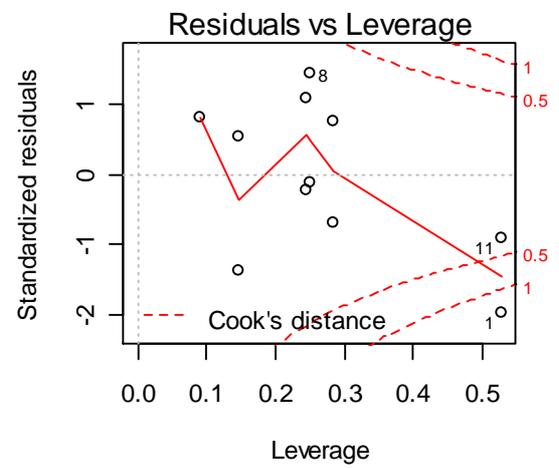
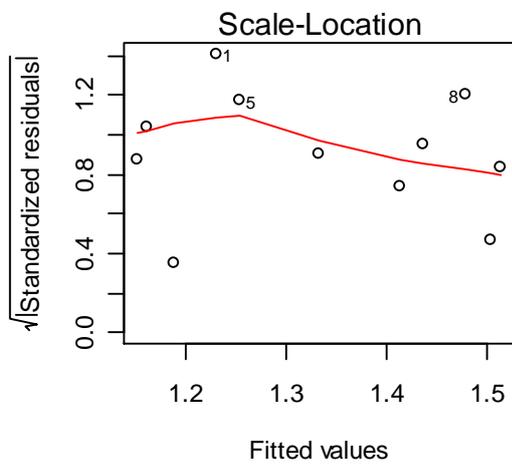
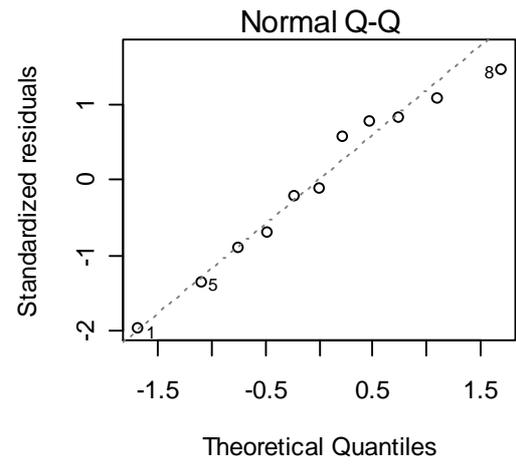
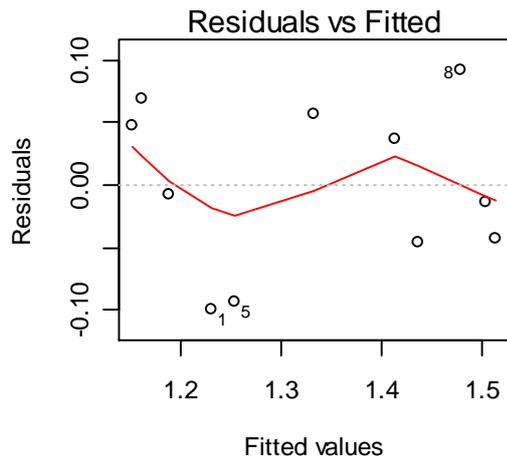
$$Y = 1,33 + 0,08x - 0,002x^3$$

Teste de normalidade Shapiro-Wilk: $p=0,94$

Variável	Coefficiente de Pearson	de IC95%	Valor de p
X	0,75	(0,28;0,93)	0,007
X3	0,56	(-0,04;0,87)	0,06



Resíduos X valores ajustados**Resíduos padronizados X valores ajustados****Histograma dos resíduos****Boxplot dos resíduos**



Anexo II. Instrumento de Coleta de Dados

Escola Nacional de Saúde Pública / Fundação Oswaldo Cruz
Departamento de Saúde Pública e Meio Ambiente

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Responsável: Lívia Maria Pesco Bitencourt

Código no estudo: |_|_|_|_|_|

<u>Identificação:</u>		
1- Nome:	2. Matrícula:	
3- Naturalidade:	4- Nacionalidade:	
5- Endereço:		
6- Bairro:	7- Cidade:	8- CEP:
9- Ponto de referência:		
10- Tel. Contato:	11- Nome:	
<u>Dados Sócio-demográficos:</u>		
12- Estado Marital 0. <input type="checkbox"/> Solteira 1. <input type="checkbox"/> Casada 2. <input type="checkbox"/> Viúva 3. <input type="checkbox"/> Separada/divorciada 99. <input type="checkbox"/>		
13- Cor da Pele: 0. <input type="checkbox"/> Branca 1. <input type="checkbox"/> Preta 2. <input type="checkbox"/> Parda 3. <input type="checkbox"/> Outras 99. <input type="checkbox"/>		
14- Profissão:		
15- Escolaridade: 0. <input type="checkbox"/> 3º grau completo 1. <input type="checkbox"/> 3º grau incompleto 2. <input type="checkbox"/> 2º grau completo 3. <input type="checkbox"/> 2º grau incompleto 4. <input type="checkbox"/> 1º grau completo 5. <input type="checkbox"/> 1º grau incompleto 6. <input type="checkbox"/> Não estudou Frequentou escola por _____ anos 99. <input type="checkbox"/>		
16- Renda familiar: 0. <input type="checkbox"/> Acima de 3 salários mínimos 1. <input type="checkbox"/> de 2 a 3 salários mínimos 2. <input type="checkbox"/> Até 1 salário mínimo 3. <input type="checkbox"/> Sem renda 99. <input type="checkbox"/>		
17- Peso: kg Altura: cm IMC:		
<u>História Reprodutiva:</u>		
18- Menarca: anos 99. <input type="checkbox"/>		
19- Menopausa: 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim 99. <input type="checkbox"/>		
20- Menopausa: anos 99. <input type="checkbox"/>		
<u>Comorbidades:</u>		
21- Diabetes: 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim 99. <input type="checkbox"/>		
22- Obesidade: 0. <input type="checkbox"/> Não 1. <input type="checkbox"/> Sim 99. <input type="checkbox"/>		
<u>Dados do tumor:</u>		

23- Presença de receptor de progesterona:	0. <input type="checkbox"/> Não	1. <input type="checkbox"/> Sim	99. <input type="checkbox"/>	
24- Presença de receptor de estrogênio:	0. <input type="checkbox"/> Não	1. <input type="checkbox"/> Sim	99. <input type="checkbox"/>	
25- Grau de diferenciação celular:	0. <input type="checkbox"/> G1	1. <input type="checkbox"/> G2	2. <input type="checkbox"/> G3	99. <input type="checkbox"/>
26- Estadiamento:	0. <input type="checkbox"/> IA	1. <input type="checkbox"/> IB	2. <input type="checkbox"/> IC	3. <input type="checkbox"/> IIA
	5. <input type="checkbox"/> IIIA	6. <input type="checkbox"/> IIIB	7. <input type="checkbox"/> IIIC	8. <input type="checkbox"/> IVA
			9. <input type="checkbox"/> IVB	99. <input type="checkbox"/>
27- T	N	M		
28- Histologia:				
0. <input type="checkbox"/> Endometrióide	1. <input type="checkbox"/> Carcinoma SOE	2. <input type="checkbox"/> Seroso	3. <input type="checkbox"/> Seroso-papilar	4. <input type="checkbox"/> Mucinoso
5. <input type="checkbox"/> Células claras	6. <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma SOE	7. <input type="checkbox"/> Papilífero	8. <input type="checkbox"/> Viloglandular	
9. <input type="checkbox"/> Pequenas células	10. <input type="checkbox"/> Adenoescamoso	11. <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma com metaplasia escamosa		
12. <input type="checkbox"/> Sarcoma SOE	13. <input type="checkbox"/> Rabdomyosarcoma embrionário			
14. <input type="checkbox"/> Sarcoma do estroma endometrial de alto grau	15. <input type="checkbox"/> Sarcoma do estroma endometrial de baixo grau			
16. <input type="checkbox"/> Adenosarcoma	17. <input type="checkbox"/> Tumor misto mulleriano	18. <input type="checkbox"/> Carcinosarcoma		99. <input type="checkbox"/>
Dados do tratamento:				
29- Tipo de tratamento realizado:				99. <input type="checkbox"/>
1. <input type="checkbox"/> Cirurgia	2. <input type="checkbox"/> Radioterapia + Cirurgia	3. <input type="checkbox"/> Cirurgia + Radioterapia		
4. <input type="checkbox"/> Radioterapia	5. <input type="checkbox"/> Quimioterapia + Cirurgia	6. <input type="checkbox"/> Cirurgia + Quimioterapia		
7. <input type="checkbox"/> Quimioterapia	8. <input type="checkbox"/> Hormonioterapia	9. <input type="checkbox"/> Cirurgia + Hormonioterapia		
10. <input type="checkbox"/> Cirurgia + Radioterapia + Quimioterapia	11. <input type="checkbox"/> Radioterapia + Quimioterapia + Cirurgia			
12. <input type="checkbox"/> Cirurgia + Radioterapia + Hormonioterapia	13. <input type="checkbox"/> Radioterapia + Hormonioterapia + Cirurgia			
30- Resposta ao tratamento:	0. <input type="checkbox"/> Alta	1. <input type="checkbox"/> Controle	2. <input type="checkbox"/> Óbito	99. <input type="checkbox"/>
31- Status na última consulta:	1. <input type="checkbox"/> Viva	2. <input type="checkbox"/> Morta		
32. Causa:				

Datas de:

33. Nascimento: / /

34. Laudo histopatológico: / /

35. Matrícula da paciente: / /

36. Início do tratamento: / /

37. Última consulta: / /

38. Óbito: / /

Anexo III. Análise Univariada

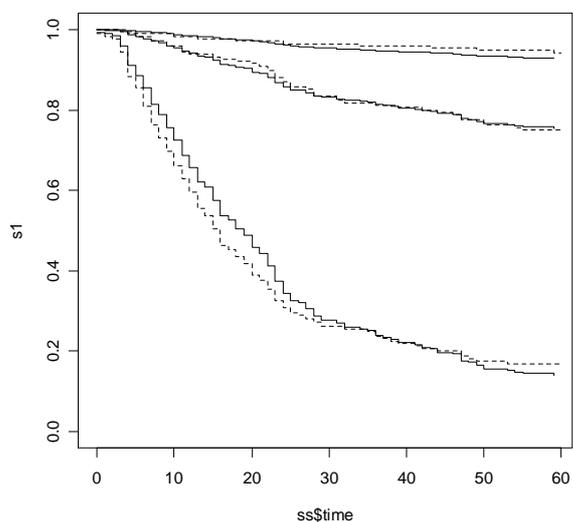
Variável	Estratos	HR ^b	IC95%
Idade	Até 59 anos	1	
	60 – 69	2,02	(1,38;2,97)
	70 – 79	3,02	(2,07;4,40)
	80anos ou mais	3,36	(2,14;5,27)
Cor da pele	Branca	1	
	Preta e Parda	1,7	(1,33;2,17)
Estado Marital	Solteira	1	
	Casada	1,24	(0,81;1,90)
	Viúva	1,85	(1,20;2,84)
	Separada	1,28	(0,71;2,27)
Escolaridade	Superior	1	
	Ensino médio	2,16	(0,94;4,95)
	Fundamental completo	2,73	(1,26;5,91)
	Fundamental incompleto	4,65	(2,16;10,0)
	Não estudou	4,19	(1,86;9,38)
Renda	Acima de três	1	
	De dois a três	1,21	(0,82;1,77)
	Até um salário	2,52	(1,74;3,63)
Obesidade	Não	1	
	Sim	0,67	(0,51;0,87)
Grau de diferenciação celular	Baixo	1	
	Moderado	2,59	(1,63;4,13)
	Alto	9,16	(5,85;14,35)
Estadiamento	I	1	
	II	2,88	(1,96;4,23)
	III	7,38	(5,30;10,27)
	IV	23,54	(16,02;34,58)
Histologia	Endometrióide	1	
	Outros*	3,47	(2,70;4,48)

* carcinoma SOE, seroso, seroso-papilar, mucinoso, células claras, adenocarcinoma, papilífero, viloglandular, pequenas células, adenoescamoso, adenocarcinoma com metaplasia escamosa, sarcoma do estroma endometrial de alto grau, sarcoma do estroma endometrial de baixo grau, adenossarcoma, tumor misto mulleriano, carcinosarcoma, produtor de mucina.

Anexo IV. Qualidade do ajuste do modelo de sobrevida

Gráfico de sobrevida por índice prognóstico

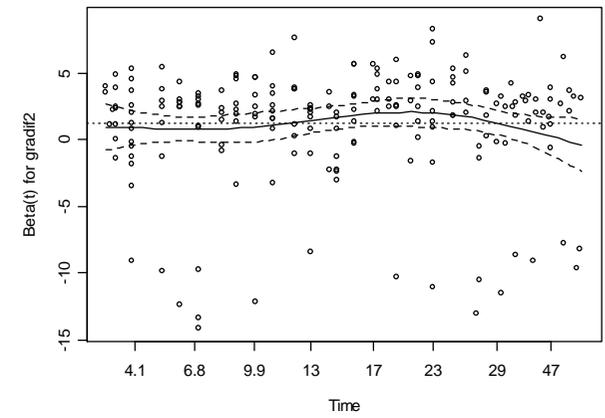
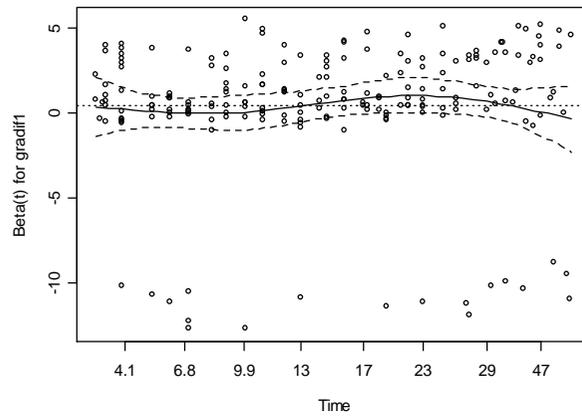
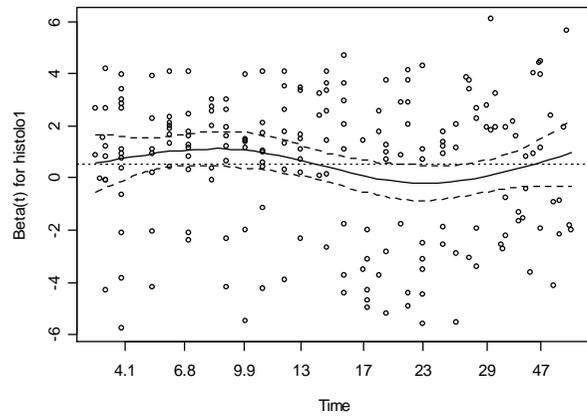
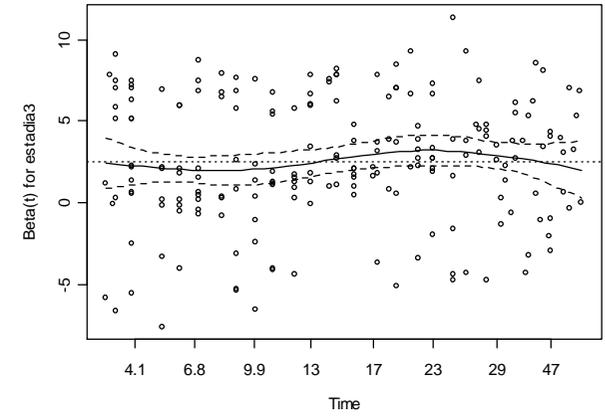
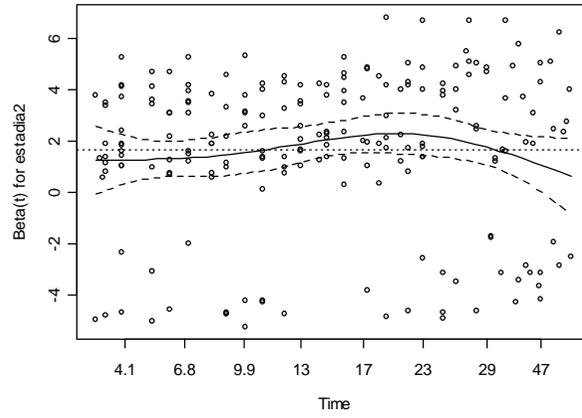
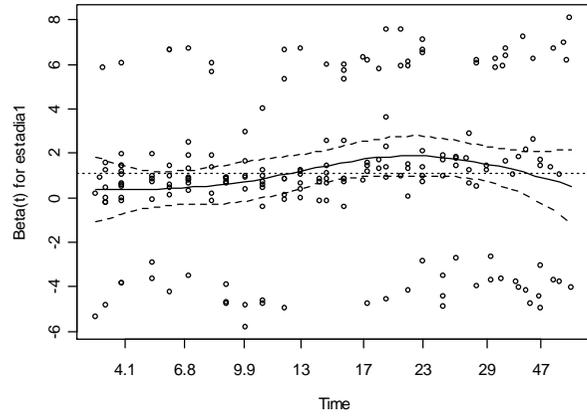
stadia+histolo+gradif+classida+renda+escol+corpele+obesid+m

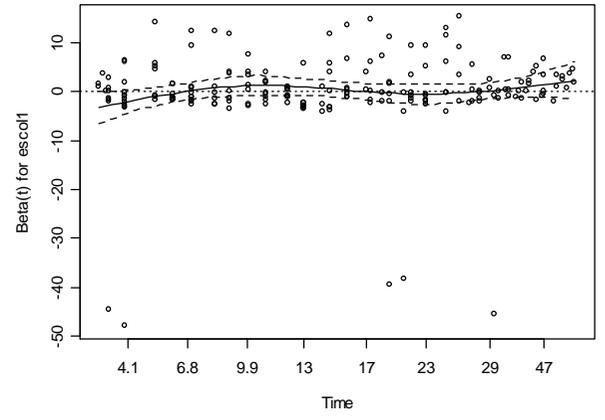
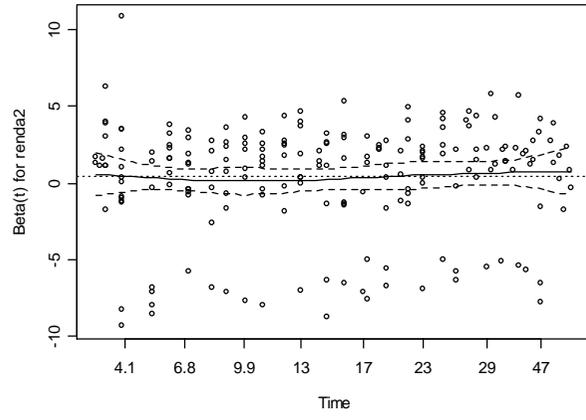
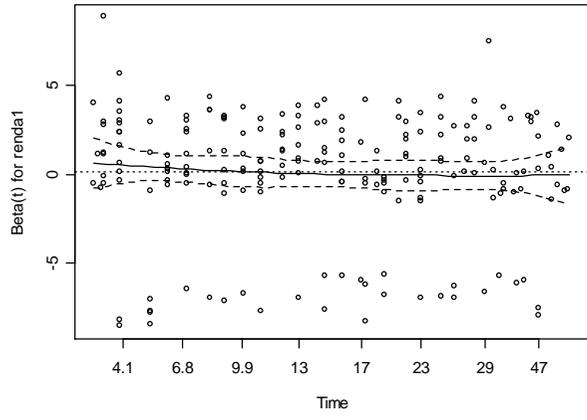
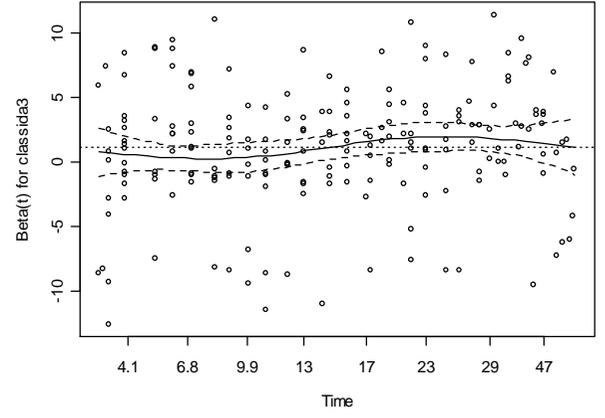
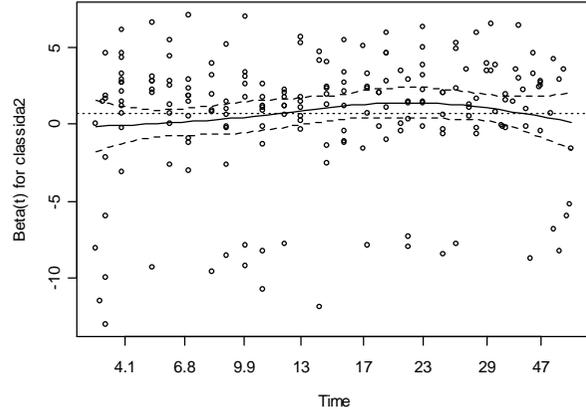
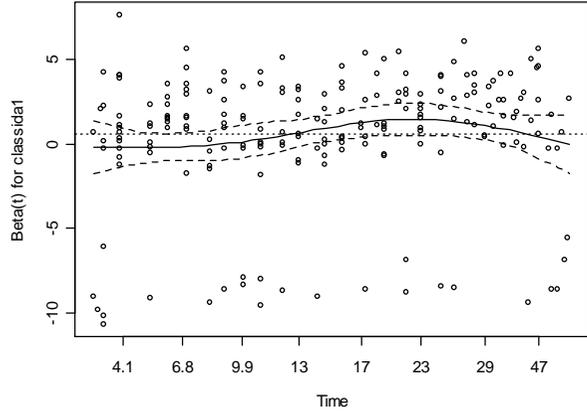


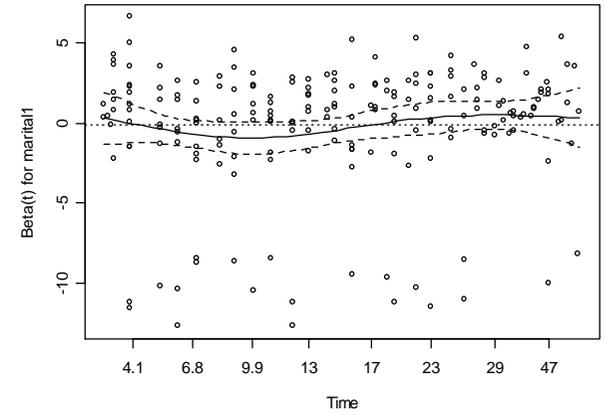
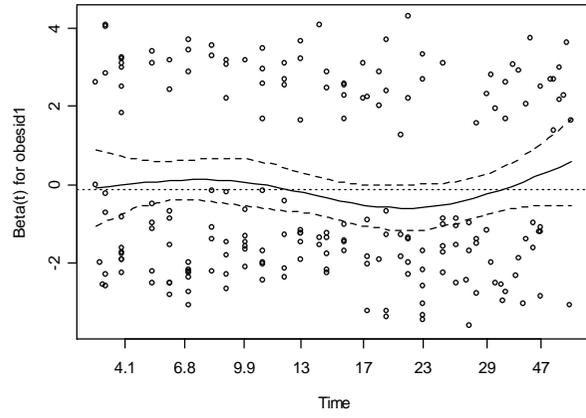
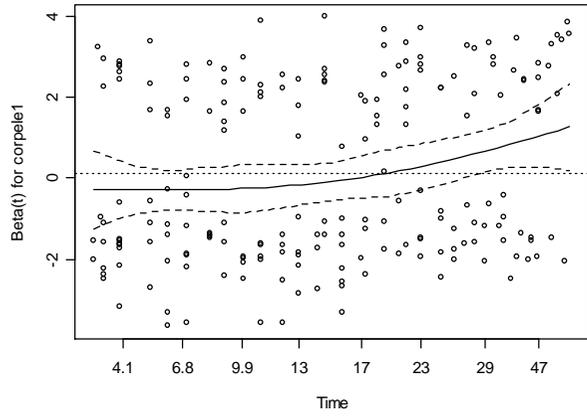
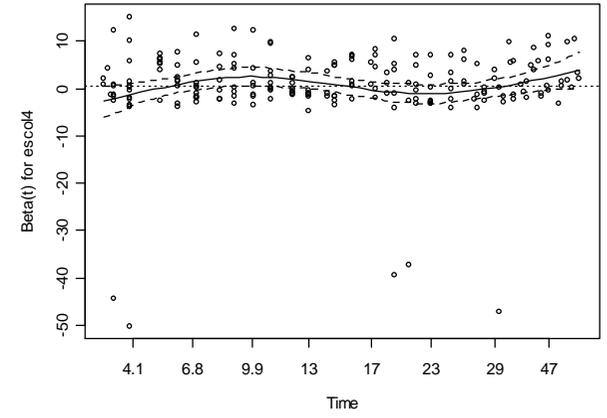
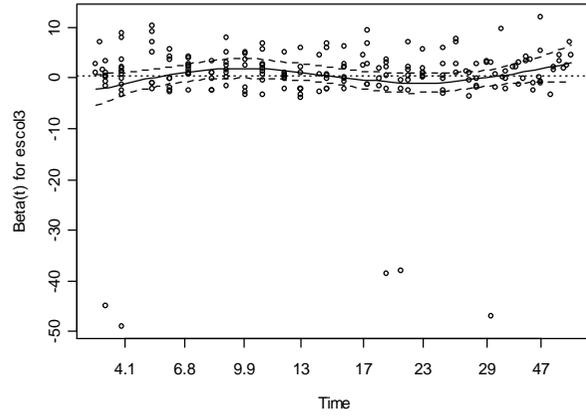
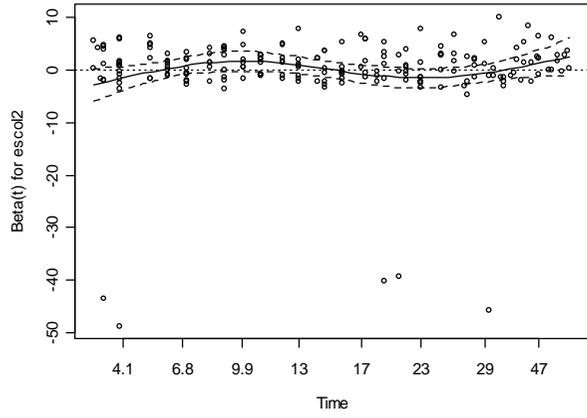
Teste de proporcionalidade global

Variável	p-valor
Estadiamento II	0.11
Estadiamento III	0.63
Estadiamento IV	0.33
Histologia não endometrióide	0.14
Baixo grau	0.61
Moderado	0.85
Alto grau	0.09
Até 59 anos	0.20
60-69 anos	0.09
70-79 anos	0.38
80 anos ou mais	0.56
Ensino médio	0.20
Fundamental completo	0.65
Fundamental incompleto	0.57
Não estudou	0.51
Preta e Parda	0.005
Obesa	0.70
Casada	0.21
Viúva	0.25
Separada	0.19
GLOBAL	0.11

Anexo V. Análise de resíduos do modelo de sobrevida Shoenfeld







Martingale

