



Rodrigo Furtado Silva

**Padrões de Cuidados Clínicos e Sobrevida em Mulheres Idosas
Diagnosticadas com Câncer de Colo Uterino em uma Coorte Hospitalar de
Mulheres do Rio de Janeiro**

Rio de Janeiro

2017

Rodrigo Furtado Silva

**Padrões de Cuidados Clínicos e Sobrevida em Mulheres Idosas
Diagnosticadas com Câncer de Colo Uterino em uma Coorte Hospitalar de
Mulheres do Rio de Janeiro**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Ambiental.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ilce Ferreira da Silva

Rio de Janeiro

2017

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

S586p

Silva, Rodrigo Furtado.

Padrões de Cuidados Clínicos e Sobrevida em Mulheres Idosas Diagnosticadas com Câncer de Colo Uterino em uma Coorte Hospitalar de Mulheres do Rio de Janeiro. / Rodrigo Furtado Silva. -- 2017. 125 f. ; il. color. ; tab.

Orientadora: Ilce Ferreira da Silva

Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2017.

1. Mulheres 2. Idoso. 3. Neoplasia do Colo do Útero
4. Sobrevida. 5. Padrões de cuidado. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.994098153

Rodrigo Furtado Silva

**Padrões de Cuidados Clínicos e Sobrevida em Mulheres Idosas
Diagnosticadas com Câncer de Colo Uterino em uma Coorte Hospitalar de
Mulheres do Rio de Janeiro**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Ambiental.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ilce Ferreira da Silva

Aprovada em: 31 de julho de 2017.

Banca examinadora

Prof.^a Dr.^a Valéria Saraceni – Banca Externa
Secretaria Municipal de Saúde da Cidade do Rio de Janeiro

Prof.^a Dr.^a Gina Torres Rego Monteiro – Banca Interna
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dr.^a Ilce Ferreira da Silva - Orientadora
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro
2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à minha mãe, Rosenília, que com muito afeto e dedicação, construiu um caminho propício para que nunca faltasse qualquer recurso em meu aprendizado.

Agradeço à minha irmã, Adriana, a caçula de enorme coração e Tahianna, a irmã que a vida me deu e que esteve ao meu lado durante importante etapa desta pesquisa. Sua ajuda foi inestimável para conclusão desta dissertação.

Às minhas amigas, a quem tenho como irmãs também, Flávia, Cristiane e Luciana. A troca, o refúgio, o carinho, o incentivo que me dedicaram é muito mais do que mereço. A admiração por vocês é enorme. Obrigado por tudo.

À minha orientadora, Ilce, por nunca ter me deixado desistir e por toda generosidade e ensinamento. Recuar nunca foi uma opção e essa determinação foi a razão para sempre renovar a confiança em mim mesmo.

Às professoras Rosalina e Gina, que me lembraram o quanto é bela e valorosa a vocação de ensinar.

E também ao meu querido irmão, Marcelo, o primeiro doutor desta família, cujo brilho, inteligência e caráter sempre me inspiraram. A distância nunca nos separou e nem separará.

Ao meu querido André, o meu maior incentivador e amigo, o mais paciente, o mais sensível dos seres, com uma humanidade que é espelho por onde passa. Palavras não expressam a gratidão.

Agradeço ao meu pai, José Geraldo, que soube me dar apoio neste percurso e acreditou que era possível.

E por fim, agradeço aos meus pacientes e todas as vidas em que pude de alguma forma amenizar a dor e sofrimento. Muitos de vocês sequer sabem o quão profundo suas existências me tornaram, além de um médico, um ser humano melhor.

RESUMO

O envelhecimento populacional brasileiro é marcado pelo aumento do peso relativo dos idosos no total da população, proporcionado em grande parte pelo envelhecimento das mulheres. A maior expectativa de vida tem acompanhado este envelhecimento, com conseqüente aumento na proporção de mulheres com 80 anos ou mais. Essa expansão do contingente de mulheres idosas deverá ser acompanhada pelo aumento na incidência de doenças crônicas prevalentes na população feminina brasileira, e dentre elas, o câncer cervical. No entanto, os padrões de cuidados ofertados entre as mulheres idosas com câncer cervical (≥ 60 anos) ainda são pouco estudados no Brasil, assim como as sobrevidas livre de doença e global. O estudo atual objetiva determinar o padrão de cuidado terapêutico, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 5 anos em uma coorte hospitalar de mulheres idosas (≥ 60 anos) diagnosticadas com câncer cervical num centro de referência para o câncer do Rio de Janeiro. Pacientes com câncer cervical invasivo com 60 anos ou mais foram identificadas a partir do registro hospitalar de câncer no centro de referência, no período de 2005 a 2010, e estratificadas em 3 grupos etários: 60-69 anos, 70-79 anos e ≥ 80 anos. As diferenças entre as proporções das variáveis categóricas foram verificadas pelo teste de Qui-quadrado de Pearson, com grau de significância de 5%. Sobrevida livre de doença e sobrevida global em 5 anos entre os estratos etários e segundo os estádios foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas verificadas pelo teste de Log Rank:95%. Na avaliação de oferta de tratamento inadequado, a análise multivariada verificou que a idade foi um fator preditivo para maior oferta de tratamento inadequado, com OR 2,66 (IC95% 1,78-3,99) para mulheres de 70-79 anos e OR 12,91 (IC95% 6,01-27,77) para mulheres com idade ≥ 80 anos (categoria de referência: estrato etário 60-69 anos), ajustada para estágio, *performance status* (PS), índice de "Charlson" e escolaridade. A sobrevida livre de doença em 5 anos no conjunto das mulheres foi de 56,6%, porém não se observou diferença da SVLD entre os estratos etários. Na doença inicial, a SVLD em mulheres com carcinoma epidermóide foi maior (73,1%) nas mulheres com idade ≥ 80 anos em comparação aos demais estratos etários ($p=0,014$). Na doença avançada, as mulheres de 80 anos ou mais que receberam tratamento adequado apresentaram a maior SVLD (75,0%) em relação aos demais estratos de idade ($p=0,001$). A sobrevida global geral em 5 anos foi de 37,7%, enquanto na comparação entre os estratos a SVG variou entre 39,5% (mulheres de 60-69 anos) a 26,4% em mulheres com idade ≥ 80 anos (26,4%), com $p=0,024$. No estrato de doença inicial, as mulheres de 80 anos ou mais que recidivaram apresentaram uma SVG maior (50,0%) do que aquelas que não recidivaram (19,4%). Na doença avançada, nas mulheres com 70-79 anos, a SVG naquelas sem comorbidade "não-Charlson" foi 16,0%, comparado com 37,8% nas mulheres com comorbidade ($p<0,05$). Deste modo, a idade é um fator preditivo independente para oferta de tratamento inadequado entre mulheres idosas com câncer cervical. A sobrevida livre de doença não foi diferente entre os estratos etários, embora no estrato de doença avançada, mulheres com idade ≥ 80 anos tratadas adequadamente apresentaram menor risco de recorrência em relação aos demais estratos etários. O risco de óbito por todas as causas, no entanto, foi maior em mulheres com idade ≥ 80 anos, não se podendo afastar o efeito dos riscos competitivos. Portanto, medidas que permitam uma melhor adequação na oferta de tratamento em mulheres idosas com câncer cervical são necessárias e a idade, isoladamente, não deve ser critério que oriente a agressividade do tratamento na população idosa.

Palavras-chave: mulheres; idoso; câncer cervical; padrões de cuidado; sobrevida

ABSTRACT

The population aging in Brazil is marked by an increase in the elderly component in the total population, and this growth is largely due to aging women. The longer life expectancy is also happening along with this aging process, with a consequent increase in the proportion of women age 80 and older as well. This expansion in the elderly women contingent should be followed by an increase in the chronic diseases rates in the Brazilian female population, and among these diseases, the cervical cancer is one of the most important. However, the patterns of care offered to the elderly women with cervical cancer are still poorly investigated in Brazil as are their effects on survival outcomes. The study objective is to evaluate the patterns of treatment, the free-disease survival and overall survival in five years in a hospital cohort of elderly women (≥ 60 years) with cervical cancer at an oncology center in Rio de Janeiro. A hospital-based tumor registry was used to identify patients with invasive cervical carcinoma who were treated between 2005 and 2010. Patients were divided in 3 age groups: women age 60-69 years, women age 70-79 years and women age ≥ 80 years. Categorical variables were compared using chi-square. Adjusted odds ratio was calculated to determine variables associated with inadequate treatment. Survival analysis were performed using the Kaplan-Meier method and the Log Rank test was used to verify differences between the curves. Multivariate analysis adjusting for stage, *performance status* (PS), Charlson index and schooling revealed that age was a significant predictor of inadequate treatment, with an OR 2,66 (CI95% 1,78-3,99) for women age 70-79 and an OR 12,91 (CI95% 6,01-27,77) for women age ≥ 80 (referral category: women age 60-69 years). The free-disease survival in 5 years were 56,6%, however, it was not observed any difference between the age strata. In the early disease group, the FDS in women with squamous cell carcinoma was higher in women age ≥ 80 years ($p=0,014$). In the advanced disease group, the FDS was superior (75,0%) in women age 80 years or older who were properly treated ($p=0,001$). The overall survival (OS) in 5 years was 37,7% in the general group, and it varied from 26,4% in women age ≥ 80 years to 39,5% in women age 60-69 years ($p=0,024$). In the early disease stratum, it was observed that OS in women age 80 or older who had a disease recurrence was higher (50,0%) than women who had not a disease recurrence (19,4%). In the group of advanced disease, women age 70-79 years without a non-*Charlson* comorbidity presented a lower OS (16,0%) compared to women with a non-*Charlson* comorbidity (37,8%) ($p<0,05$). Accordingly, age is a significant predictor factor in this study for the inadequate treatment offer between elderly women. There was no difference in DFS in the age strata comparison, and although the OS in women age ≥ 80 years was the lowest one, it was not a reason *per se* to avoid the proper treatment to be given in a cervical cancer setting.

Keywords: women; elderly; cervical cancer; patterns of care; survival; outcomes

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Estudos relacionados à sobrevida de mulheres idosas diagnosticadas com câncer de colo do útero.....	24
Quadro 2 - Descrição das variáveis do estudo.....	31
Quadro 3 - Adequação de Tratamento segundo Estádios de Câncer Cervical.....	34
Tabela 1 - Distribuição das características sociodemográficas e hábitos de vida segundo os estratos etários em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical num centro de referência do Rio Janeiro (2005 a 2010).....	37
Tabela 2 - Distribuição das características clínicas entre os estratos etários em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência para o câncer na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).....	39
Tabela 3 - Distribuição das características sociodemográficas e hábitos de vida, segundo a adequação do tratamento ofertado em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical num centro de referência do Rio de Janeiro (2005-2010).....	41
Tabela 4 - Distribuição das características clínicas segundo adequação do tratamento ofertado em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical num centro de referência do Rio de Janeiro (2005-2010).....	43
Tabela 5 - Razões de chances brutas e ajustadas para adequação do tratamento em mulheres idosas com câncer cervical atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro (2005-2010).....	44
Tabela 6 - Sobrevida livre de doença (SVLD) em 5 anos das características sociodemográficas e hábitos de vida em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).....	45
Tabela 7 - Sobrevida livre de doença (SVLD) em 5 anos das características clínicas em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).....	48
Tabela 8 - Sobrevida livre de doença (SVLD) em 5 anos das características sociodemográficas e hábitos de vida segundo os estratos etários e estádios em mulheres diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).....	49

Tabela 9 -	Sobrevida livre de doença (SVLD) em 5 anos das características clínicas segundo os estratos etários e estádios em mulheres diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).....	52
Tabela 10 -	Sobrevida global (SVG) em 5 anos das características sociodemográficas e hábitos de vida segundo estratos etários em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).....	53
Tabela 11 -	Sobrevida global (SVG) em 5 anos das características clínicas pelos estratos etários em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).....	54
Tabela 12 -	Sobrevida global (SVG) em 5 anos das características sociodemográficas e hábitos de vida segundo os estratos etários e estádios em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).....	56
Tabela 13 -	Sobrevida global (SVG) em 5 anos das características clínicas segundo os estratos etários e estádios em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).....	57
Figura 1 -	Curvas de Sobrevida Livre de Doença em 5 anos de mulheres com câncer cervical dos estratos etários de 60-69 anos, 70-79 anos e > 80 anos, estimadas pelo método de Kaplan-Meier, no grupo com doença inicial (estádios I-II).....	59
Figura 2 -	Curvas de Sobrevida Livre de Doença em 5 anos de mulheres com câncer cervical dos estratos etários de 60-69 anos, 70-79 anos e > 80 anos, estimadas pelo método de Kaplan-Meier, no grupo com doença avançada (estádios III-IVA).....	60
Figura 3 -	Curvas de Sobrevida Global em 5 anos de mulheres com câncer cervical dos estratos etários de 60-69 anos, 70-79 anos e > 80 anos, estimadas pelo método de Kaplan-Meier, no grupo com doença inicial (estádios I-II).....	61
Figura 4 -	Curvas de Sobrevida Global em 5 anos de mulheres com câncer cervical dos estratos etários de 60-69 anos, 70-79 anos e > 80 anos, estimadas pelo método de Kaplan-Meier, no grupo com doença avançada (estádios III-IVA)	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO = anticoncepcional oral

ACS = American Cancer Society

CID = Classificação Internacional das doenças

EUA = Estados Unidos da América

FIGO = Federation Internationale du Gynecologie et Obstétrice

HR = Hazard Ratio

IARC = International Agency for Research on Cancer

IBGE = Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMC = Índice de massa corporal

INCA = Instituto Nacional de Câncer

IC = Intervalo de Confiança

ICC = Índice de Comorbidade de Charlson

LR = Log Rank

NCI = National Institute of Cancer

OMS = Organização Mundial da Saúde

OR = Odds Ratio

PSNPI = Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa

PS = Performance Status

RHC= Registro Hospitalar de Câncer

SEER = Surveillance, Epidemiology and End Results

SVG = Sobrevida Global

SVLD = Sobrevida Livre de Doença

WHO = World Health Organization

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	03
2.1 Efeitos do Envelhecimento no Padrão de Adoecimento Populacional.....	03
2.1.1 Transição Demográfica e a Feminização da População.....	03
2.1.2 Transição Epidemiológica e as Neoplasias em Mulheres Idosas.....	06
2.2 Epidemiologia do Câncer Cervical em Idosas.....	09
2.3 História Natural do Câncer Cervical e Tratamento.....	11
2.4 Sobrevida Hospitalar do Câncer Cervical e Fatores Associados.....	15
2.5 O Índice de Comorbidades de Charlson e a Sobrevida por Câncer.....	21
Cervical em Mulheres Idosas.....	
3. JUSTIFICATIVA.....	25
4. OBJETIVOS.....	27
4.1 Geral.....	27
4.2 Específicos.....	27
5. METODOLOGIA.....	28
5.1 Desenho Do Estudo.....	28
5.2 População.....	28
5.3 Coleta De Dados.....	29
5.3.1 Variáveis de Estudo.....	29
5.4 Análise Estatística.....	33
5.5 Aspectos Éticos.....	34
6. RESULTADOS.....	36
7. DISCUSSÃO.....	63
8. CONCLUSÃO.....	85
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	86
10.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
11. ANEXOS.....	104

1. INTRODUÇÃO:

O envelhecimento da população brasileira é inequívoco, de tal forma que em 1970 os indivíduos com 65 ou mais anos de idade representavam 3,1% da população e a previsão é de que em 2050 a população idosa representará aproximadamente 19% da população. O baixo crescimento vegetativo associado ao maior ritmo relativo do crescimento da população idosa pode ser visto como a principal razão deste envelhecimento populacional. Além disso, dentro da população acima de 65 anos, foi observado que, em 2000, a população com idade superior a 80 anos em ambos os sexos correspondiam a 17% do total de idosos, e estima-se que este grupo poderá corresponder a 28% do total de idosos em 2050 (CARVALHO & RODRIGUES, 2008). As projeções indicam que, em 2020, o Brasil será o sexto país no mundo em número de idosos, com uma estimativa de mais de 30 milhões de pessoas (CARVALHO & GARCIA, 2003). Acompanhando o envelhecimento populacional, a expectativa de vida ao nascer no Brasil vem aumentando nas últimas décadas, indo de 45,5 anos em 1940 para 75,5 anos em 2015, e com a diminuição dos níveis de mortalidade, principalmente os indivíduos nas idades mais jovens, onde se observam os maiores aumentos nas expectativas de vida, com maior impacto na população feminina (IBGE, 2015).

Os idosos no Brasil são representados pela população de 60 anos ou mais, tal como estabelecido pela Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa (PNSPI), formulada pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria nº 2528/2006, e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), enquanto os estudos em países desenvolvidos são feitos com ponto de corte mais alto, utilizando 65 anos ou mais para definir a população de idosos, também conforme definição da OMS (OMS, 2002).

Alguns elementos já estabelecidos, como uma cultura da saúde apoiada por desenvolvimentos tecnológicos na medicina preventiva e curativa e nos hábitos de vida da população, mecanismos de assistência promovidos por um Estado de Bem-Estar e modificação nos processos de produção criaram condições para o surgimento e expansão de um grupo de indivíduos idosos que não é caracterizado por uma saúde mais vulnerável e debilitada, apesar deste grupo sofrer ainda de um processo de pauperização e exclusão das diversas esferas da vida social (CAMARANO *et al.*, 2004). A população idosa, em virtude dos avanços na prevenção, conhecimento e tratamento de doenças, melhorou a capacidade de manter as habilidades físicas

e mentais necessárias para uma vida independente e autônoma, além de uma maior qualidade de vida diante da longevidade adquirida. (VERAS, 2009).

Concomitantemente, ocorreu uma acentuada mudança na distribuição pelos sexos, de modo que se em 2000 para cada grupo de 100 mulheres idosas havia cerca de 81 homens idosos, em 2050 esta relação poderá diminuir para cerca de 76 homens idosos para cada 100 mulheres. Em outras palavras, o envelhecimento ocorrerá em sua grande parte pelo maior envelhecimento da população feminina, o que acarretará em aumento da incidência de doenças crônicas relacionadas à mulher, e dentre elas as neoplasias cervicais (LA VECCHIA *et al.*, 1992).

Dentre os principais tumores que acometem a população feminina brasileira destaca-se o câncer do colo do útero. Ele é um tumor raro em mulheres na faixa etária até 30 anos, porém sua incidência aumenta progressivamente, alcançando um ápice na faixa de 50 a 60 anos, fazendo com que a mortalidade aumente a partir da quarta década de vida, com expressivas diferenças regionais, segundo dados do Registro de Câncer de Base Populacional de 2013. Os estudos internacionais sobre padrões de tratamento e sobrevida em câncer cervical apontam para uma menor oferta de tratamento padrão às mulheres idosas, independente dos estádios de doença (WRIGHT *et al.*, 2005; GAO *et al.*, 2013; ROQUE *et al.*, 2013). Deste modo, este padrão de conduta médica poderia afetar negativamente a sobrevida dessas mulheres (SHARMA *et al.*, 2012).

Muito embora o que ocorre em países desenvolvidos possa também estar ocorrendo no Brasil, ainda são poucos os estudos que abordem os efeitos do padrão de tratamento ofertado na sobrevida das mulheres idosas com câncer cervical. Desta forma, o objetivo do presente estudo é determinar a sobrevida de mulheres idosas (≥ 60 anos) diagnosticadas com câncer cervical em função dos fatores ambientais, clínicos e de tratamento, num centro de referência para o câncer do Rio de Janeiro.

2. REFERENCIAL TEÓRICO:

2.1 EFEITOS DO ENVELHECIMENTO NO PADRÃO DE ADOECIMENTO POPULACIONAL

2.1.1 TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA E A FEMINIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

Na Europa, o fenômeno da transição demográfica foi observado nas décadas iniciais do século XX, fundamentado na relação estreita entre o crescimento populacional e o desenvolvimento socioeconômico. Esta transição teve elementos indutores demográficos diversos, com destaque para o planejamento familiar, a utilização de métodos contraceptivos e a própria mudança ideológica da população, a qual era expressa pela emancipação da mulher e sua inserção no mercado de trabalho, com conseqüente queda da fecundidade (CALDWELL, 1976).

A transição demográfica caracteriza-se por mudanças nas relações entre as taxas de mortalidade e de natalidade, sendo constituída por fases ou estágios (PISON, 2009; BRITO *et al.*, 2007). Na Europa, o estágio "pré-transição" é compreendido por altas taxas de natalidade e mortalidade com baixo crescimento populacional, levando a um predomínio de uma estrutura etária jovem, e se estendeu até o início do século XIX. No estágio seguinte, denominada "primeira fase da transição" (ou estágio I), observou-se redução das taxas de mortalidade, enquanto as taxas de natalidade se mantiveram elevadas, permanecendo a estrutura etária jovem. Esta fase é caracterizada por uma pirâmide etária populacional de base alargada. Já a segunda fase desta transição caracteriza-se pela redução concomitante dos níveis de natalidade e mortalidade. É nesta fase que o processo de envelhecimento populacional fica evidente, com aumento da população em idade ativa. Finalmente, a terceira fase ou "estágio III", é caracterizada por baixos níveis de natalidade e mortalidade, levando à estagnação do crescimento populacional, observado nas últimas décadas do século XX. Nesta fase há uma redução proporcional da população em idade ativa, com conseqüente envelhecimento da estrutura etária (LANDRY, 1934 & BLACKER, 1949).

No Brasil, a primeira fase de transição demográfica ocorreu com pouco impacto na estrutura etária. Nesta fase, a população do país era jovem, com uma idade mediana de 18 anos, em função da queda crescente das taxas de mortalidade infantil, a manutenção das altas taxas

de natalidade e de fecundidade, associadas à queda da taxa de mortalidade populacional. O resultado disto foram as maiores taxas de crescimento da história do país (VASCONCELOS & GOMES, 2012). Em 1960, a razão de dependência era elevada; esta razão é definida pelo segmento etário da população economicamente produtiva (de 15 a 59 anos) sobre a população economicamente dependente (população com idade inferior a 15 anos e aqueles com 60 anos ou mais). Neste momento, esta razão de dependência se dava, sobretudo, em função do estrato juvenil, uma vez que a população de idosos era ainda muito pequena (4 a 5%) (CARVALHO & WONG, 2008).

A segunda fase de transição demográfica ocorreu em meados da década de 60, avançando pela década de 70. Neste período houve queda sutil das taxas de natalidade e fecundidade, ainda assim ambas permaneceram elevadas. As taxas de mortalidade continuaram em ritmo de queda, e é neste momento que se começou a observar o envelhecimento populacional, com a idade mediana aumentando para 19 anos, e uma menor razão de dependência do componente juvenil (o chamado "bônus demográfico") (ALVES, 2008). A desaceleração do crescimento demográfico prolongou-se ao longo das décadas de 80, 90 e primeira década dos anos 2000. Esta desaceleração acarretou em um aumento do tempo para duplicação do tamanho da população, acentuando seu envelhecimento. Este período pode ser compreendido como o estágio III da transição demográfica. Em 2010, a idade mediana no Brasil alcançou os 27 anos, com 10,8% da população com 60 anos ou mais de idade, consolidando este estrato etário como aquele que obteve maior crescimento no país (VASCONCELOS & GOMES, 2012).

A transição demográfica, no contexto brasileiro, apresentou particularidades que merecem ser ressaltadas. Uma delas é que esta transição não ocorreu de forma homogênea em todo o território brasileiro. Entre 1970 e 2010, os indicadores de mortalidade e natalidade apresentaram diferenças regionais, de modo que em 1970 estes indicadores para as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste já evidenciavam o processo de transição demográfica, enquanto as regiões Norte e Nordeste ainda se mantinham em níveis do estágio de "pré-transição" (VASCONCELOS & GOMES, 2012). Esta variação poderia ser explicada pelas diferentes condições de desenvolvimento, industrialização e urbanização de cada região (CASTIGLIONI, 2012).

Importante observar também que o equilíbrio demográfico, definido por baixas taxas de mortalidade e natalidade, ainda não foi alcançado em todo o país. As principais razões que podem estar contribuindo para isto parecem ser a variação das taxas de fecundidade em relação à idade da mulher, local de residência e condições socioeconômicas (CARVALHO & BRITO, 2005), em concomitância às elevadas taxas de mortalidade infantil, se comparadas a de outros países com patamar similar de desenvolvimento (VASCONCELOS & GOMES, 2012). Esta última seria consequência das enormes desigualdades regionais, refletidas na substituição da mortalidade pré-natal e mortalidade ao parto, características de uma transição demográfica mais adiantada, pela mortalidade por doenças infecto-parasitárias em menores de 1 ano (GARCIA, 2011).

Apesar de tal disparidade regional, o Brasil encontra-se na fase de transição demográfica em que o processo de envelhecimento ocorre de maneira rápida, gerando a necessidade de ampliação e aprimoramento da atenção à saúde dos idosos. Para tanto, a elaboração de políticas públicas para as áreas sociais, especialmente na área da saúde é fundamental e deverá levar em consideração a transição demográfica e suas diferenças regionais (VASCONCELOS & GOMES, 2012).

A "feminização" representa um dos matizes do envelhecimento da população, definida pelo substancial e maior número de mulheres que alcança o limite inferior do grupo etário idoso, permanecendo neste grupo etário por muito mais tempo. Esta "feminização" ocorre tanto em termos absolutos como relativos (KINSELLA *et al.*, 2005).

Moreira *et al.* (1998) realizaram um estudo de estimativa populacional, estratificando por grupos etários e sexo, com o objetivo de calcular as projeções do crescimento populacional para 2050, a partir de dados de 1995. No Brasil, em 1995, 55% dos idosos eram do sexo feminino, com a razão entre os sexos de 0,817, o que significava 10 homens para 12 mulheres em idade superior a 65 anos. Em 2050, foi estimada uma população idosa de 38,3 milhões de pessoas, dentre as quais 22,4 milhões seriam mulheres (com a razão entre os sexos de 0,71). Com isso, a relação seria de 14 mulheres para cada dez homens idosos em 2050. O aumento do segmento feminino teria um crescimento médio mais elevado (3% ao ano) em relação ao segmento masculino (2,8% ao ano), e assim, em 2050, a participação de mulheres idosas no total da população feminina (20,8%) superaria os 15,8% projetados para os homens.

Além da maior proporção de mulheres na população idosa, houve uma mudança no perfil das idosas brasileiras (≥ 60 anos), em decorrência dos avanços tecnológicos das últimas décadas e da melhora na qualidade de vida. Deste modo, elas alcançam esta fase da vida ainda economicamente ativas e com boas condições gerais de saúde (CAMARANO *et al.*, 2004; OMS, 2002).

2.1.2 TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E AS NEOPLASIAS EM MULHERES IDOSAS

A transição epidemiológica é o fenômeno em que há uma mudança do padrão de mortalidade da população, experimentando uma queda na mortalidade por doenças infecto-parasitárias, com consecutivo aumento da mortalidade por doenças crônico-degenerativas, tais como as doenças cardiovasculares e as neoplasias (OMRAN, 1971). Esta mudança no perfil de morbimortalidade da população possui uma estreita relação com o processo de transição demográfica. Isso pode ser verificado pela tendência de declínio da mortalidade por doenças infecciosas entre os mais jovens da população (o grupo mais vulnerável a essas doenças antes do aprimoramento tecnológico), que então passam a conviver com fatores de risco ligados às doenças crônico-degenerativas. Neste processo de transição epidemiológica, o número de idosos cresce e há um aumento da expectativa de vida, com as doenças não-transmissíveis tornando-se mais frequentes (CHAIMOWICZ, 1997).

Na Europa, as Revoluções Agrícola e Industrial, a urbanização e a melhoria das condições de vida foram responsáveis por importante declínio da mortalidade e pela modificação do perfil epidemiológico da população, mesmo com limitado conhecimento médico. Assim, as melhoras dos níveis nutricionais, a queda da prevalência de tuberculose e introdução de medidas de saúde pública contribuíram para o declínio da mortalidade por doenças infecciosas (MCKEOWN & BROWN, 1956). No século XX, o controle médico (imunizações e tratamentos) e a redução à exposição da população ao risco de infecções, graças a melhoria dos serviços de saneamento e vigilância sanitária, propiciaram redução ainda maior da mortalidade (MCKEOWN, 1975). Em virtude do avanço no conhecimento sobre as doenças e a evolução das novas tecnologias e tratamentos para as doenças crônico-degenerativas, há um declínio da morbimortalidade causadas por estas doenças nos países desenvolvidos. Este evento pode indicar uma nova etapa na transição epidemiológica onde o envelhecimento não seria o único fator ligado a incidência destas doenças (OLSHANSKY & AULT, 1986). Este "quarto estágio" da transição, que está

associada com o envelhecimento populacional, ganhou maior importância à medida em que os idosos com idade ≥ 80 anos aumentaram significativamente nos países desenvolvidos (HAZRA & GULLIFORD, 2017)

A introdução de medidas efetivas de proteção à saúde redimensionou a distribuição epidemiológica. Diversas políticas públicas preventivas de baixo custo e a melhoria do nível educacional fizeram com que parte dos países com baixo nível de industrialização e condições precárias de urbanização, tais como países da Ásia e África, também experimentassem redução dos níveis de mortalidade por doenças infecciosas. Na América Latina, o desenvolvimento econômico, a adoção de políticas de saúde pública e as decorrentes modificações nos níveis de urbanização, dentre outros aspectos, acarretaram declínio da mortalidade no início do século XX. Apesar do baixo nível de desenvolvimento, depois dos anos 30, percebeu-se um declínio mais rápido da taxa de mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias do que o esperado (ARRIAGA & DAVIS, 1969), tendo como principais causas as medidas de saúde pública e técnicas de medicina preventiva. Posteriormente, o desenvolvimento econômico levou ao declínio da mortalidade infantil e também ao aumento da expectativa de vida nestas sociedades (PENDLETON & YANG, 1985).

Embora o Brasil tenha migrado de um perfil com alta mortalidade por doenças infecciosas para um outro perfil em que predominam os óbitos por doenças cardiovasculares, neoplasias, causas externas e outras doenças crônico-degenerativas (OMRAN, 1971), velhos e novos problemas de saúde ainda coexistem, onde apesar do predomínio das doenças crônico-degenerativas, o papel de doenças transmissíveis ainda permanece forte (SCHRAMM *et al.*, 2004).

Prata (1992) realizou uma revisão de literatura em que avaliou a evolução do padrão de mortalidade no Brasil de 1930 a 1985, baseado na teoria da transição epidemiológica. O autor observou que no período estudado, o Brasil como um todo mostrou um padrão de mortalidade semelhante ao ocorrido na Europa dos séculos XIX e XX. Desta forma, se em 1930 as doenças infecto-parasitárias respondiam por 46% do total de óbitos, em 1985 elas representavam apenas 7%. Por outro lado, em 1930, as doenças do aparelho circulatório, que representavam 12% da mortalidade no país, alcançaram a proporção de 33% em 1985. As neoplasias e as causas externas tiveram aumentos proporcionais da ordem de 3% para 12% cada.

A mortalidade proporcional por grupo de causas variou pelas regiões do país ao longo do tempo. Verificou-se que em 1930 o perfil epidemiológico era bastante diferente, com as doenças infecciosas liderando a mortalidade em todas as regiões do país. Em 1985, as doenças do aparelho circulatório se tornaram a primeira causa de morte em todas as regiões brasileiras, representando 37% no Sul, Centro-Oeste e Sudeste, 28% no Nordeste e 22% na região Norte. Neste mesmo ano, as doenças infecto-parasitárias respondiam por 16% das causas de morte na região Norte, 14% na região Nordeste, 8% no Centro-Oeste e apenas 5% na região Sul e 4% no Sudeste. Já as neoplasias correspondiam a 17% das mortes na região Sul, 14% no Sudeste, 11% no Centro-Oeste, 10% no Norte e 9% no Nordeste. Esses achados revelaram a progressiva relevância que as neoplasias adquiriram ao longo do tempo, se tornando a segunda causa de morte por doença na maioria das regiões brasileiras (PRATA, 1992).

O câncer é uma doença do envelhecimento, sendo uma das principais causas de morbimortalidade no mundo e no Brasil (SILVA *et al.*, 2006; FERLAY *et al.*, 2012). Hobbs e Damon (1996), por meio da análise do censo norte-americano para indivíduos acima de 65 anos, estimaram que em 2020 o aumento populacional nos Estados Unidos (EUA) será 12% maior em relação a 1990 e a incidência de câncer aumentará em 60%. Além disso, foi observado também que 60% dos novos casos de câncer ocorrerão nos indivíduos com mais de 65 anos, e mais de 50% das mortes por esta patologia terão lugar nos indivíduos acima dos 70 anos.

Pessoas com 65 anos ou mais possuem um risco significativamente maior de desenvolver câncer, quando comparadas a indivíduos mais jovens. Há, portanto, um aumento na incidência de câncer, assim como de mortalidade, nesta população. Nas mulheres idosas, as neoplasias mais frequentes são as de mama, pulmão, colo retal e as neoplasias ginecológicas, com destaque para o câncer cervical em países em desenvolvimento (FERLAY *et al.*, 2012). Dentre as razões gerais propostas para a maior ocorrência de câncer em idosos estão a menor resistência aliada a uma exposição crônica a diversos carcinógenos, um declínio de competência imunológica, alteração nas defesas antitumorais, uma redução na capacidade de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA), defeitos em genes supressores tumorais e diferenças no comportamento biológico, tais como a angiogênese (ANISIMOV, 2003).

Alguns estudos apontam que o comportamento biológico das neoplasias ginecológicas possa ser diferente entre idosos e jovens. Wright *et al.* (2005), por exemplo, demonstrou que

idosas diagnosticadas com câncer cervical tinham sobrevidas inferiores em relação às mulheres mais jovens, e que mesmo após ajustar pelas disparidades nas ofertas de tratamento entre idosas e jovens, o risco de morte em idosas era superior ao de mulheres jovens, e uma das causas apontadas seria a maior agressividade desta patologia em pessoas com idade avançada.

2.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER CERVICAL EM IDOSAS

O câncer cervical é a quarta causa mais comum de câncer em mulheres no mundo, com 528.000 novos casos diagnosticados em 2012. Cerca de 85% desses casos ocorre em países menos desenvolvidos, sendo a causa de quase 12% de todas as neoplasias em mulheres. As taxas de incidência padronizadas por idade em regiões em desenvolvimento são superiores a 30 por 100000 mulheres, tais como África Oriental (42,7), Melanésia (33,3), África Meridional (31,5) e África Central (30,6). As menores taxas, por sua vez, são observadas na Austrália/Nova Zelândia (5,5) e Ásia Ocidental (4,4) (FERLAY *et al.*, 2012).

Esta neoplasia está fortemente ligada à idade, de modo que a distribuição deste tipo de câncer é bimodal, com maior frequência de acometimento das faixas etárias entre 30 a 39 anos e a de 60 a 69 anos (SHARMA *et al.*, 2012). O principal fator de risco associado a esta doença é a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), que é uma causa necessária, mas não suficiente para que a doença se desenvolva (WALLBOOMERS *et al.*, 1999). Os fatores de risco associados ao início precoce da atividade sexual podem explicar este primeiro pico de incidência do câncer cervical, enquanto os programas de rastreamento com reduzida abrangência em estratos etários avançados, a exemplo do Brasil (onde o programa de rastreamento do Ministério da Saúde se destinava a mulheres entre 25 a 59 anos até 2011), poderia explicar o pico de incidência no estrato idoso (HACKER, 2000).

A incidência e mortalidade vêm declinando nos países desenvolvidos nos últimos 30 anos, onde a presença de programas de rastreamento para lesões precursoras desta neoplasia estão mais adequadamente implementados. Nos EUA, no período de 2000 a 2004, o risco estimado de câncer cervical foi de 0,76%. A média de idade ao diagnóstico foi de 48 anos, com apenas 5,7% dos casos diagnosticados em mulheres com mais de 85 anos. A incidência ajustada pela idade entre 2000 e 2004 foi de 0,1 por 100.000 mulheres com menos de 20 anos, aumentando para 1,5 por 100.000 para o estrato entre 20 a 24 anos, e alcançando 11 a 15,8 por 100.000 em mulheres entre 30 e 85 anos (FERLAY *et al.*, 2008). Na União Europeia, 34300 mulheres

desenvolveram câncer do cervical em 2004, com mais de 16.300 mortes. Dado que a União Europeia é composta por países com diferentes níveis de desenvolvimento, as taxas de incidência e de mortalidade por câncer cervical entre os países membros são diferentes (ARBYN *et al.*, 2014), variando de 5,8 casos por 100.000 mulheres na Áustria a 28,6 por 100.000 mulheres na Romênia (FERLAY *et al.*, 2012).

Enquanto isso, na América Latina, as taxas de mortalidade são 3 vezes maiores do que nos Estados Unidos e Canadá, variando de 3,3/100.000 mulheres em Porto Rico até 21,67/100.000 mulheres na Nicarágua (FERLAY *et al.*, 2012). No Brasil, em 2012, o número absoluto de casos foi de 18.503, com uma taxa padronizada por idade de 16,3 casos por 100.000 mulheres e uma taxa de mortalidade de 7,3 óbitos por 100.000 mulheres (FERLAY *et al.*, 2012).

Em um estudo de análise de tendência temporal realizado com base nos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) para determinar a taxa de incidência do câncer cervical em 4 capitais brasileiras, no período de 1990 a 2004, foi observado um declínio na incidência de câncer cervical invasor (Código Internacional de Doenças-CID-10 C53). Houve significância estatística para os grupos etários de 35 a 49 anos e 50 a 59 anos em Fortaleza ($p < 0,001$ e $p = 0,024$) e São Paulo ($p = 0,040$ e $p = 0,001$) e para o grupo etário de 35 a 59 anos para Porto Alegre com neoplasia de útero porção não-especificada (CID C55), como também em Fortaleza para o grupo etário entre 25 e 34 anos (AYRES *et al.*, 2013). Uma limitação do estudo foi a de não contemplar o estrato acima de 60 anos, refletindo a carência de estudos na população idosa portadora de câncer cervical.

Em relação a taxa de mortalidade por câncer cervical no Brasil, Barbosa *et al.* (2016) analisaram a tendência temporal de mortalidade por esta doença entre 1996 a 2010, utilizando como base de dados o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). A tendência obtida foi a de redução de mortalidade no Brasil, com APC (*Annual Percentage Change*) de -1,7% (IC95% -2,2; -1,1), sendo significativas nas regiões Centro-Oeste (APC=-1,3% ao ano), Sudeste (APC=-3,3%) e Sul (APC=-3,9%). Houve tendência de estabilidade nas regiões Norte e Nordeste. Nas análises de projeção, os autores observaram uma tendência à redução da mortalidade até 2030, em grande parte pela redução dos riscos no desenvolvimento da doença.

2.3 HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER CERVICAL E TRATAMENTO

O câncer cervical é uma neoplasia de lenta evolução, cuja fase pré-neoplásica é passível de rastreamento e tratamento, o que torna esta afecção curável em até 100% dos casos (SANKARANARAYANAN *et al.*, 2001). O método de rastreamento utilizado é o teste de Papanicolau e seu impacto na redução da morbimortalidade pelo câncer cervical já vem sendo observado desde os anos 50 do último século (FERLAY *et al.*, 2008). Entretanto, no Brasil, a forma de captação das mulheres sob risco era feita de forma oportunista até a década de 90. A partir deste momento, o programa Viva Mulher foi criado, e ele inicialmente visava o rastreamento e tratamento das lesões precursoras em mulheres entre 25 a 59 anos de idade. Em 2011, o Ministério da Saúde, junto ao Instituto Nacional do Câncer, ampliou o rastreamento até 64 anos.

O principal fator de risco para o desenvolvimento desta neoplasia é a infecção pelo Papiloma vírus Humano (HPV), que penetra o epitélio do colo uterino por meio de uma microfissura, invadindo as células da lâmina basal e integrando seu DNA ao DNA da célula hospedeira (MUÑOZ *et al.*, 2006). A partir de então, o processo de evolução é lento, levando cerca de 10 anos para evoluir de um epitélio infectado até a lesão invasora (FERLAY *et al.*, 2012). Na ausência de intervenções terapêuticas, o comprometimento inicial do seu epitélio de revestimento pode avançar e atingir o estroma e, conseqüentemente, os órgãos adjacentes e à distância (SCHIFFMAN *et al.*, 2007).

O HPV é causa necessária, mas não suficiente, para que o fenótipo tumoral completo se estabeleça, podendo ser detectado em 99,7% das neoplasias cervicais (WALBOOMERS *et al.*, 1999). Dos 100 tipos de HPV já identificados, cerca de 12 a 18 são considerados oncogênicos (IARC, 2007). Os subtipos 16 e 18 são os mais encontrados em câncer cervical, chegando a 70% dos casos na Europa, América do Norte e Oceania (SMITH *et al.*, 2007) e estão dentre os de maior risco oncogênico. No entanto, o câncer é um desfecho raro, ocorrendo em cerca de 1% das mulheres infectadas (BASEMAN & KOUTSKY, 2005). Até este momento, sabe-se que cerca de 80% das infecções pelo HPV regridem espontaneamente, voltando o epitélio a normalidade, fenômeno conhecido como "*clearance do HPV*", num período de 6 meses a 2 anos após a exposição (FERLAY *et al.*, 2007). No entanto, em um pequeno número de casos a infecção persistirá e poderá ocorrer o desenvolvimento de lesões precursoras, as quais, se tratadas adequadamente, não evoluirão para câncer invasivo (BASEMAN & KOUTSKY, 2005).

Os tipos histológicos mais comuns são os de células escamosas (69%) e adenocarcinoma (25%) (RIES, 2007). Estes dois tipos histológicos principais, assim como suas lesões precursoras, possuem vários fatores de risco em comum, e grande parte decorre de uma resposta imunológica deficiente à infecção pelo HPV. O início precoce das relações sexuais (quando se usa como referência a idade de 21 anos para a primeira relação), o risco de infecção pelo HPV é 1,5 vezes maior para 18-20 anos e 2 vezes maior para menores de 18 anos. Na situação de múltiplos parceiros sexuais sendo a referência for 1 parceiro, o risco é 2 vezes maior para 2 parceiros e 3 vezes maior para 6 ou mais parceiros. (APPLEBY *et al.*, 2007). Os outros fatores de risco para infecção pelo HPV são relação sexual com parceiro de alto risco (HPV conhecido ou que já teve múltiplos parceiros), história de doenças sexualmente transmissíveis, história de neoplasia intraepitelial ou invasiva da vulva e vagina e imunossupressão (HIV).

O tabagismo era considerado um fator de risco independente para neoplasias intraepiteliais avançadas e para o câncer cervical invasivo antes da descoberta do papel preponderante do HPV na carcinogênese do colo uterino. Há um incremento no risco de câncer cervical em mulheres HPV positivas que são fumantes (OR 2,17; IC 95% 1.46–3.22), sendo que este risco aumenta somente no caso dos carcinomas epidermóides (PLUMMER *et al.*, 2003). A duração prolongada (≥ 5 anos) do uso de anticoncepcional oral também é considerado um cofator de risco de câncer cervical, pois aumenta a incidência desta doença em mulheres sabidamente infectadas pelo HPV (GIERISCH *et al.*, 2013).

Considerando que a própria infecção pelo HPV e de fatores relacionados a ela, tais como tipo e carga virais, e se a infecção foi única ou múltipla, não sejam suficientes para o desenvolvimento da lesão neoplásica, a literatura sugere que fatores imunológicos, genéticos e ambientais (a exemplo do tabagismo e uso de contraceptivos orais) poderiam modular os riscos de regressão ou persistência da infecção, além de favorecer a progressão para lesões precursoras e câncer (ROSA *et al.*, 2009). Estas lesões são classificadas de acordo com o risco de progressão para a forma invasora da neoplasia e segundo o material analisado pelo Sistema de Bethesda (2002), como Lesão Intraepitelial de Baixo (LSIL) ou Alto Grau (HSIL) quando a análise for citopatológica; e como Neoplasia Intraepitelial de graus I (NIC-1), II (NIC-2) e III (NIC-3), quando a análise for histopatológica. Em geral, as lesões são assintomáticas, sendo detectadas em exame periódico na análise citopatológica, e uma vez confirmadas são tratadas pela colposcopia por meio de Cirurgia de Alta Frequência (CAF), que é o método mais utilizado para exérese da lesão,

além de ser útil na obtenção de material para confirmação histopatológica (FERENCZY, 1995; SIMMONS *et al.*, 1998).

Quando as etapas de rastreamento e tratamento das lesões precursoras não ocorrem de forma eficaz, a doença pode invadir tecidos e órgão adjacentes ocasionando sintomas que podem ser identificados clinicamente. Quando o processo evolui para a forma localmente invasiva, os principais sintomas são sangramento vaginal, leucorréia e dor pélvica, enquanto nos estágios mais avançados, as queixas urinárias (invasão de bexiga) ou intestinais (invasão retal) são mais frequentes. Tumoração, ulceração e necrose do colo do útero são evidenciados ao exame especular, e o toque vaginal pode identificar alterações da forma, tamanho, consistência e mobilidade do colo do útero.

Durante o processo de desenvolvimento, essas lesões sofrem classificações que são definidas segundo o grau de invasão e comprometimento de órgãos e linfonodos, pela *International Federation of Gynecology and Obstetrics* ou *Federation Internationale du Gynecologie et Obstétrique* (FIGO), que é a mais amplamente utilizada para câncer cervical (PECORELLI *et al.*, 2009). Embora as pacientes tratadas cirurgicamente sejam algumas vezes classificadas de acordo com o sistema patológico de estadiamento (TNM pela American Joint Committee on Cancer, 2010), ele não é amplamente aceito, pois além de não ser aplicável a pacientes tratadas com radioterapia primária, o estadiamento clínico da FIGO, criado em 1958, foi o adotado pelos pesquisadores na área dos estudos observacionais e experimentais no câncer cervical, dada a fácil aplicabilidade e reprodutibilidade (ONDICINO, 2009; AJCC, 2010).

A classificação das lesões invasoras pela FIGO varia numa escala de IA/B a IVA/B (ANEXO I) de acordo com o grau de invasão da lesão, e é primariamente baseado no exame clínico cuidadoso. O uso de técnicas diagnósticas para avaliar o tamanho e a extensão local é encorajada, embora ela não seja mandatória (PECORELLI *et al.*, 2009). De acordo com *FIGO Committee on Gynecologic Oncology*, o estágio deve ser determinado antes de qualquer tratamento definitivo, e o estágio clínico nunca deve ser mudado por achados subsequentes. Em caso de dúvida acerca do estadiamento da doença, deve-se optar pelo estágio que foi definido na primeira avaliação da doença (DENNY *et al.*, 2000).

O estadiamento do câncer cervical é o principal fator que influencia a escolha do tratamento local, entretanto outros fatores, tais como o tamanho tumoral, achados histológicos,

evidência de metástases linfonodais, fatores de risco para complicações cirúrgicas ou da radioterapia, e a preferência da paciente são também levados em consideração na tomada de decisão (KLOPP *et al.*, 2014). A sobrevida livre de progressão em 5 anos para os estádios IB2 a IIB é de 50 a 70%, de 30 a 50% para estágio IIIB e apenas de 5 a 15% para o estágio IV. Já a sobrevida global em 5 anos para o estágio IA é de cerca de 100%, 70 a 85% para os estádios IB1 e IIA de menor volume, enquanto para os estádios IB2 a IVA é influenciada por uma variedade de fatores de doença, como volume de doença, idade do paciente e comorbidades (WAGGONER, 2003). Como regra, os tumores microinvasivos que ocupam menos do que 3 mm do estroma cervical (estádio IA1) são conduzidos com cirurgia conservadora (conização extra-fascial ou histerectomia extra-fascial) (QUERLEU & MORROW, 2008), enquanto o câncer invasivo inicial (estádio IA2 e IB1 e alguns tumores pequenos estágio IIA) é tratado por meio de histerectomia radical modificada ou radical ou traquelectomia radical (indicada quando se deseja preservar a fertilidade) (QUERLEU & MORROW, 2008). O tratamento do câncer localmente avançado (estádios IB2 a IVA) é baseado em quimioterapia combinada a radioterapia (VALE *et al.*, 2010). A doença recidivada, seja localmente ou a distância, deve ser habitualmente tratada com quimioterapia paliativa (MOORE *et al.*, 2007; KITAGAWA *et al.*, 2015).

2.4 SOBREVIDA EM COORTES HOSPITALARES DO CÂNCER CERVICAL E FATORES ASSOCIADOS

O impacto da idade na sobrevida de pacientes diagnosticadas com câncer do cervical permanece incerto. Os estudos mais antigos avaliando a idade e seu efeito em mulheres com câncer cervical sugerem que o câncer do cervical tem o mesmo prognóstico tanto em mulheres jovens como nas idosas (SPANOS *et al.*, 1989; MITCHELL *et al.*, 1998). Embora um estudo evidenciasse que idade jovem (< 35 anos) era um fator prognóstico desfavorável, principalmente em estádios mais avançados (HUANG *et al.*, 2003), outros estudos não conseguiram corroborar este achado (CHEN *et al.*, 1999; PELKOFSKI *et al.*, 2016). No entanto, estudos posteriores ao de Huang *et al.* (2003), tanto de base populacional quanto de base hospitalar, sugerem que a idade avançada seja um fator prognóstico adverso independente do estadiamento, grau tumoral, tipo histológico e tratamento (WRIGHT *et al.*, 2005; SHARMA *et al.*, 2012).

Alguns estudos têm evidenciado que as mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical apresentam uma pior sobrevida quando comparada às mulheres mais jovens ao longo do tempo (Quadro 1). Estes estudos apontam que a pior sobrevida observada em mulheres idosas se deve, em grande parte, tanto à idade avançada, quanto à relação da idade com uma menor oferta de tratamento apropriado para cada estágio. No entanto, muitos desses estudos não detectaram uma contraindicação absoluta para que essas mulheres recebessem o tratamento padrão adequado de acordo com o estágio do câncer cervical (WRIGHT *et al*, 2005; GAO *et al*, 2013; ROQUE *et al*, 2013).

Além disso, outra questão sobre o efeito na sobrevida dos tipos de tratamento padrão em mulheres idosas com câncer cervical é o número reduzido destas mulheres nos ensaios clínicos. Hutchins *et al.* (1999) observaram que dentre os estudos clínicos em câncer cervical realizados pelo *Southwest Oncology Group Treatment Trials (SWOG)* entre 1993 e 1996, a frequência de mulheres idosas (≥ 65 anos) recrutadas foi de apenas 7%. Isto também foi visto nos estudos clínicos que definiram a quimiorradioterapia como conduta padrão na doença localmente avançada, onde o percentual de mulheres acima de 70 anos não passou de 5% da população analisada (WHITNEY *et al.*, 1999; ROSE *et al.*, 1999).

A controvérsia em torno da questão etária na sobrevida do câncer cervical também poderia estar ligada ao fato de que o padrão de tratamento desta neoplasia sofreu uma modificação no ano de 1999, quando ocorreu a introdução da quimioterapia baseada em platina combinada à radioterapia para os estadiamentos localmente avançados (IB2 "bulky"-IVA). Um exemplo disso foi o estudo retrospectivo realizado em uma coorte hospitalar com 308 mulheres diagnosticadas com câncer cervical entre 1976 e 1996 no hospital da Universidade de Bordeaux, visando determinar a sobrevida de mulheres com câncer cervical de acordo com a idade. Os autores observaram que comparada às mulheres com menos de 65 anos, as mulheres acima de 65 anos apresentavam uma pior *performance status* (pelo critério de Karnofsky) e maior frequência de estadiamentos clínicos mais avançados. A sobrevida global de mulheres com menos de 65 anos foi de 75%, enquanto aquelas entre 65 a 74 anos a sobrevida foi de 69%. Já entre as mulheres com mais de 75 anos a sobrevida foi de 42%. As diferenças entre as curvas de sobrevida dos diferentes estratos etários se mostraram estatisticamente significativas (Log Rank $p < 0,001$). A idade, o acometimento macroscópico no colo uterino, o envolvimento vaginal clínico, o grau histológico e acometimento parametrial e cervical microscópicos foram fatores de risco

independentes para o óbito na população do estudo. Nas análises de risco de óbito, mulheres entre 65 e 74 anos apresentaram risco de óbito de 1,3 (IC95% 0,80-2,70) vezes maior do que as mulheres com menos de 65 anos, porém este resultado não foi estatisticamente significativo. No entanto, nas mulheres acima de 75 anos observou-se um risco 2,3 (IC95% 1,10-3,90) vezes maior quando comparadas às mulheres com menos de 65 anos. Este resultado, no entanto, envolve pacientes tratadas antes da introdução da quimiorradioterapia como tratamento padrão em doença localmente avançada e deste modo, não consegue avaliar se o efeito da idade aqui obtido poderia não mais ser visto dada a eficácia superior desta modalidade terapêutica. (BRUN *et al.*, 2003).

Corroborando com os achados de Brun *et al.* (2003), outro estudo de coorte hospitalar em mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero, entre 1986 e 2003, nos EUA, foi desenvolvido com o objetivo de determinar os padrões de cuidado e os desfechos de pacientes idosas (70 anos ou mais), comparado às mulheres com menos de 70 anos (WRIGHT *et al.*, 2005). Os autores observaram que as frequências dos tumores cervicais avançados em mulheres com mais de 70 anos eram maiores (60%) do que nas mulheres com menos de 70 anos (40%). O percentual de mulheres com menos de 70 anos submetidas à cirurgia nos estádios IA (88%), IB e IIA (74,7%) foi estatisticamente maior ($p < 0,001$) do que nas mulheres com mais de 70 anos (42,9% e 23,6%, respectivamente). Nas doenças localmente avançadas (estádios IIB-IV), a quimiorradioterapia foi administrada com uma frequência maior em mulheres com 70 anos ou mais (86,5%) em comparação às mulheres com menos de 70 anos (77,4%), com $p = 0,001$. Na análise multivariada, a idade avançada (HR=1,61; IC95% 1,05-2,49), o estágio III/IV em comparação ao estágio IA (HR=4,91; IC95% 1,48-16,31), a histologia não-epitelial em comparação ao adenocarcinoma (HR=2,32; IC95% 1,30-4,11), o *score* de comorbidade (HR=1,26; IC95% 1,03-1,54), e o tipo de tratamento (radioterapia em comparação com cirurgia, com HR=4,91; IC95% 3,00-8,05) permaneceram como fatores de risco independentes para óbito específico pelo câncer cervical. Embora os dados dos riscos para óbito por qualquer causa associados a idade, estágio, histologia, *score* de comorbidade e tipo de tratamento não tenham sido mostrados, os autores relatam um maior risco de óbito por qualquer causa nas mulheres com 70 anos ou mais, com *hazard ratio* (HR) de 2,13 (IC95% 1,51-2,49) na comparação com mulheres com menos de 70 anos.

Apesar disso, a idade nem sempre tem sido associada ao risco de óbito por câncer nos estudos, após o ajuste por outros fatores como estadiamento, tipo e grau histológicos, e tratamento. Roque *et al.* (2013), com o objetivo de avaliar o efeito da idade na oferta de tratamento e desfechos (sobrevida câncer-específica e sobrevivida global) em mulheres com câncer cervical na doença inicial (estádios IB1 a IIB), identificaram 303 mulheres elegíveis no período de 2000 a 2010, e estas foram divididas em dois grupos etários, < 65 anos (83%) e \geq 65 anos (17%), e então comparadas em estudo retrospectivo. Os autores observaram que as mulheres com \geq 65 anos apresentaram uma frequência menor de tratamento cirúrgico em comparação às com < 65 anos ($p=0,030$), no entanto, a *odds ratio* ajustada para oferta de tratamento não-cirúrgico versus tratamento cirúrgico entre estes grupos etários não foi estatisticamente significativa (OR=1,89; IC95% 0,80-4,47) e apenas as mulheres com estágio II versus as do estágio I apresentaram um OR com significância estatística (OR= 40,8; IC95% 16,8-98,70) para oferta de tratamento não-cirúrgico versus tratamento cirúrgico. A idade não foi um fator prognóstico independente nas sobrevidas câncer-específica e global, no entanto, quando se analisou as sobrevidas dos estratos etários pelos tipos de tratamento efetuados, houve significância para a mortalidade por todas as causas em mulheres \geq 65 anos em comparação as mulheres com < 65 anos que foram submetidas a cirurgia (HR=6,53; IC95% 2,57-16,60).

Em outro estudo de coorte retrospectiva conduzido em Iowa (EUA) entre 1997 e 2001, Goodheart *et al.* (2008) buscaram avaliar o papel da quimiorradioterapia em mulheres idosas (\geq 65 anos) diagnosticadas com câncer cervical. Somente as mulheres que haviam recebido radioterapia com intenção curativa foram consideradas elegíveis. Assim, elas subsequentemente foram divididas em 2 grupos etários: mulheres idosas ou \geq 65 anos (72%) e mulheres não-idosas ou com < de 65 anos (28%). A distribuição por estádios mostrou uma frequência maior de radioterapia nos estádios II para não-idosas (42% contra 37% das idosas de mesmo estágio) e estágio III para mulheres idosas (41% contra 30% das não-idosas), porém estas diferenças não apresentaram significância estatística ($p=0,590$). A histologia de carcinoma de células escamosas foi mais frequente nas mulheres não-idosas do que nas mulheres idosas (85% contra 52%, com $p < 0,010$), enquanto os adenocarcinomas e os carcinomas adenoescamosos foram mais frequentes em mulheres idosas (22% e 15% contra 6% e 3% das mulheres não-idosas, respectivamente, com $p < 0,010$). Os dois estratos etários foram então comparados em relação a modalidade de tratamento ofertado, ou seja, radioterapia isolada, seguida ou não de braquiterapia ou radioterapia concomitante a quimioterapia. A radioterapia externa, seguida de

braquiterapia, foi o tipo de radioterapia mais utilizada, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos etários.

A quimioterapia foi mais aplicada no grupo de não-idosas (78%) do que em mulheres idosas (56%) de maneira significativa ($p=0,03$) e um agente quimioterápico baseado em platina (isolada ou não) foi o mais frequentemente utilizado (96%). A razão de chances (ou *odds ratio*) para receber quimioterapia entre idosas e não-idosas foi de 0,35 (IC95% 0,13-0,90), independente do estágio da doença ou da histologia. Os riscos relativos de complicações, óbito por qualquer causa e óbito específico por câncer não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre idosas e não-idosas. Houve redução do risco de óbito por câncer cervical para as mulheres com histologia escamosa comparada ao adenocarcinoma ($p<0,010$) e para aquelas mulheres que receberam quimioterapia combinada a radioterapia em relação às mulheres que receberam radioterapia sem quimioterapia ($p=0,030$).

O risco de óbito por qualquer causa, na análise multivariada, foi maior em mulheres com doença residual comparadas àquelas sem doença residual (RR=10,06; IC95% 4,68-21,63) e menor em mulheres que receberam radioterapia seguida de braquiterapia (RR=0,34; IC95% 0,12-0,98 em relação às que receberam radioterapia externa) e em mulheres que receberam quimioterapia (RR=0,41; IC95% 0,19-0,87 na comparação com as que não receberam quimioterapia). Em relação à idade, o risco de óbito por qualquer causa não foi estatisticamente maior entre as idosas comparado às mais jovens (RR=1,66; IC95% 0,85-3,25). A sobrevida global em 5 anos para as mulheres com menos de 65 anos foi 60,1%, contra 44,4% das mulheres com 65 anos ou mais (LR $p=0,020$). No entanto, a sobrevida câncer-específico não foi estatisticamente diferente entre idosas e não-idosas (61,6% e 70,8%, com LR $p=0,380$). Portanto, a idade não se mostrou um fator prognóstico independente para risco de óbito geral, apesar de mulheres não-idosas alcançarem sobrevida global em 5 anos maior do que as idosas.

Os estudos que avaliaram mulheres com câncer cervical localmente avançado também observaram que a idade não foi um fator prognóstico independente. Em uma análise retrospectiva dos estudos do grupo cooperativo de estudos clínicos ginecológicos (*Gynecology Oncology Group-GOG*) visando estimar a sobrevida livre de progressão e sobrevida global, Kunos *et al.* (2009) avaliaram mulheres com diagnóstico de câncer cervical com estágios II a IVA e idade entre 20 e 80 anos. Estas mulheres foram estratificadas em dois grupos etários, um com 55 anos ou mais

e outro com menos de 55 anos. Os autores avaliaram as possíveis diferenças na administração de quimiorradioterapia, toxicidade e sobrevida. Não foram observadas diferenças na distribuição entre os grupos para a realização de quimiorradioterapia ($p=0,616$). A sobrevida livre de doença em 5 anos foi respectivamente de 56% e 55% para as pacientes com menos de 55 anos e para aquelas com 55 anos ou mais, sem significância estatística (LR: $p=0,629$) e a sobrevida global foi de 60% e 56% nestes mesmos grupos, também sem significância estatística (LR: $p=0,265$).

Em um outro estudo de coorte de base hospitalar, realizado na China, Gao *et al.* (2013) também observaram que a idade não seria um fator prognóstico independente. A sobrevida livre de doença em mulheres acima de 65 anos foi de 67,3% contra 71,2% daquelas com 65 anos ou menos (LR $p>0,050$), e a sobrevida global de 73,1% contra 72,9% (LR: $p>0,050$), respectivamente, quando ajustado pelo *status* HPV (+) e do tratamento com quimiorradioterapia. Além disso, os autores observaram que apesar de não existir diferenças estatisticamente significativas nas frequências dos estadiamentos avançados (IIB e IIIB) entre os grupos etários, a oferta de tratamento com quimioterapia associada à radioterapia (tratamento padrão) foi estatisticamente menor entre as mulheres idosas (31%) comparadas às mais jovens (90%).

No Brasil foram realizados apenas 2 estudos visando avaliar os padrões de cuidados e seus efeitos na sobrevida em mulheres idosas com diagnóstico de câncer cervical. O primeiro deles foi um estudo de coorte retrospectivo, conduzido no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), em mulheres idosas (≥ 65 anos) com câncer cervical e tratadas com quimiorradioterapia. Este estudo avaliou 75 mulheres no período de 2008 a 2012, de todos os estádios e nele foi observado que mais de 60% conseguiram completar o protocolo completo de quimiorradioterapia e a sobrevida global mediana não tinha sido alcançada após um seguimento de 26,1 meses, concluindo que a idade não deve ser o fator a determinar a decisão terapêutica em mulheres idosas (CAIRES *et al.*, 2015). Outro estudo envolveu mulheres com câncer cervical tratadas entre 2006-2009, em uma unidade oncológica de referência do Rio de Janeiro (NOGUEIRA-RODRIGUES *et al.*, 2016). Foram incluídas 1482 mulheres com diagnóstico de câncer cervical invasor de todos os tipos histológicos (carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, outros carcinomas especificados). Dentre essas pacientes, apenas 143 (9,6%) apresentaram idade acima de 70 anos, e foram, então, comparadas àquelas com idade menor que 70 anos, quanto às características epidemiológicas, clínicas e de tratamento. Os autores observaram que as mulheres acima de 70 anos apresentaram um maior percentual de grau

histológico 3-4, comorbidades (68,5%), adenocarcinoma (22,4% vs 14,7%), carcinoma adenoescamoso (3,5% vs 2,8%), e outros tipos histológicos (7,0% vs 2,5%), e nenhum tratamento implementado (14,7% vs 6,7%). Apesar disso, os autores não observaram diferenças estatisticamente significativas na sobrevida em 5 anos.

Apesar de ser o único estudo, até o momento, no Brasil, que buscou avaliar todas as modalidades de tratamento de câncer cervical de acordo com o respectivo estágio, o trabalho de Nogueira-Rodrigues *et al.* (2016) apresenta limitações importantes que podem explicar os resultados espúrios observados na sobrevida. Dentre as limitações observadas destaca-se o ponto de corte utilizado para classificar as mulheres como jovens e idosas (70 anos), colocando num mesmo patamar biológico mulheres jovens (< 40 anos) e mulheres de até 69 anos. A OMS estabelece, desde 2002, a idade de 65 anos como critério de classificação para idosos em países desenvolvidos e a idade de 60 anos para países em desenvolvimento. Esses critérios de classificação levam em conta os eventos biológicos característicos do envelhecimento, além de questões ligadas à expectativa de vida dos países. Assim, a categorização da idade, principal variável de exposição do estudo, deveria levar em consideração essas classificações. Outra limitação que merece destaque é o fato dos autores terem incluído mulheres com histologia de "outros carcinomas especificados", que não necessariamente tem indicação terapêutica dos tipos histológicos escamoso, adenocarcinoma e carcinoma adenoescamosos, podendo afetar diretamente o prognóstico dessas mulheres. Os autores também não explicitaram se mulheres com outros tumores primários foram excluídas no estudo e a frequência desses casos nos grupos etários, o que poderia ter afetado os resultados.

Por último, mas não menos importante, estão as limitações relacionadas aos padrões terapêuticos descritos no estudo. Na avaliação da hemoglobina, os autores deveriam ter analisado apenas as pacientes com indicação para a radioterapia, uma vez que o nível de hemoglobina não alteraria nem o tipo de protocolo de quimioterapia paliativa nos tumores recidivados e/ou metastáticos e nem o tipo de cirurgia realizada no caso dos estágios de doença inicial. No entanto, os autores incluíram todas as pacientes do estudo na análise da hemoglobina e ajustou para este fator na análise de sobrevida. Além disso, o estudo não apresenta a distribuição da população segundo os tipos de tratamento padrão para cada estadiamento, que é o critério definidor do protocolo a ser implementado. Não há, por exemplo, discriminação de qual o percentual de mulheres que foram submetidas ao tratamento de quimioterapia combinada à radioterapia, que

é o tratamento padrão para os estadiamentos IB2-IVA. Buscou-se analisar tão somente a frequência dos tipos de tratamentos entre os estratos etários, sem complementar com a informação quanto à adequação para a oferta do tratamento. No entanto, é compreensível que os autores não tenham feito tal análise em função do pequeno número de mulheres acima de 70 anos. A solução mais óbvia seria então estender o período do estudo. Assim, as questões relativas aos padrões de tratamento das mulheres idosas e seus efeitos na sobrevida no Brasil ainda precisam ser adequadamente respondidas.

2.5 O ÍNDICE DE COMORBIDADES DE CHARLSON E A SOBREVIDA POR CÂNCER CERVICAL EM MULHERES IDOSAS

É sabido que a prevalência de doenças crônicas aumenta à medida em que a população envelhece. A maior parte dessas patologias são mais comuns em idosos do que em adultos jovens e muitas dessas condições não são fatais a curto prazo. O câncer é geralmente uma doença crônica e é mais prevalente nos idosos, portanto doenças concomitantes ao câncer tem uma elevada frequência. As comorbidades acarretam efeitos adversos decorrentes de seus tratamentos e aumentam a mortalidade, dentre outros efeitos. Torna-se cada vez mais importante avaliar de modo mais preciso e confiável os efeitos das comorbidades na tomada de decisão de tratamento oncológico no paciente idoso e como as comorbidades interferem na sobrevida em indivíduos diagnosticados com câncer (SARFATI *et al.*, 2016).

As comorbidades são avaliadas, em geral, usando escores clínicos de pontuação e o mais amplamente usado é o índice de comorbidade de Charlson ou ICC (SARFATI, 2012). Este índice foi desenvolvido por Charlson *et al.* (1987) a partir de um estudo longitudinal com 559 pacientes admitidos em um serviço clínico no período de um mês e toda doença ou condição clínica com risco relativo de morte maior ou igual a 1,2 foi incluído na escala. Assim, observou-se que 19 condições influenciavam significativamente a sobrevida, e cada uma recebeu um escore ponderado segundo o risco relativo de morte respectivo. O somatório dos escores ponderados de cada paciente foram então classificados em uma escala para estabelecer o índice de comorbidades de Charlson (ANEXO II).

Um dado importante é que, apesar da forte associação entre o *performace status* e as comorbidades, estas são entidades separadas, com efeitos independentes em diversos desfechos.

Ambos são preditivos de sobrevida em pacientes com câncer e devem ser analisados separadamente (EXTERMANN *et al.*, 1998).

Embora nos estudos de sobrevida em mulheres idosas com câncer cervical seja frequente a análise de comorbidades e possíveis efeitos no risco de óbito (WRIGHT *et al.*, 2005; NOGUEIRA-RODRIGUES *et al.*, 2016), somente o estudo de Roque *et al.* (2013) utilizaram o ICC como forma de avaliar o efeito das comorbidades na oferta de tratamento em mulheres não-idosas e idosas e observou uma frequência estatisticamente maior (84%) de comorbidades (ou escore ≥ 1) nas mulheres idosas (≥ 65 anos) em comparação às não-idosas (38,3%). No entanto, o ICC não foi um fator preditivo de menor oferta tratamento adequado (cirurgia). Nos demais estudos, as comorbidades classificadas como “não-Charlson” foram avaliadas em conjunto com as comorbidades do índice de Charlson, e embora a frequência da presença de comorbidades fosse maior nos grupos de mulheres idosas em comparação ao de mulheres não-idosas, o efeito prognóstico independente das comorbidades na sobrevida de mulheres idosas não foi observado (WRIGHT *et al.*, 2005; MAGNÉ *et al.*, 2009; NOGUEIRA-RODRIGUES *et al.*, 2016).

A avaliação quanto a presença de comorbidades “não-Charlson” se justifica porque a adequação do tratamento de câncer também parece estar condicionada a coexistência destas doenças crônico-degenerativas, o que pode alterar tanto a capacidade de tolerar o tratamento indicado quanto tornar estas pacientes mais suscetíveis a toxicidades mais severas do tratamento praticado (SARFATI, 2012).

Quadro 1. Estudos relacionados à sobrevida de mulheres idosas diagnosticadas com câncer de colo do útero

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO E BASE AMOSTRAL	ESTÁDIOS	NÚMERO AMOSTRA	IDADE	CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO DE IDOSA	SV LIVRE DE PROGRESSÃO OU DE DOENÇA	SV GLOBAL	OBSERVAÇÕES
Brun, J.L. <i>et al.</i>	2003	França	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádios IB a IV	N=349 (Jan 76- Dez 96)	26-92 anos	< 65 anos = 221 = 72% ≥ 65 anos = 87 = 28%	NA	75 anos x < 65 anos: HR 2,3 (IC95% 1,1-3,9) 65-75 anos x < 65 = NS	
Wright, J.D. <i>et al.</i>	2005	EUA	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádios IA a IV	N=1582 (1986-2003)	19-94 anos	< 70 anos = 1385 = 87% > 70 anos = 197 = 23%	HR = 1,61 (IC95% 1,05-2,49)	HR 2,13 (IC 95% 1,51-3.01)	< 70 anos: 60% I-IIA ≥ 70: 44% I-IIA
Ikushima, H <i>et al.</i>	2007	Japão	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádios I a IVB	N=727(1969-1997)	65-92 anos	< 65 anos=47% 65-74 anos=35% ≥ 75 anos=18%	NA	SVG em 5 anos: < 65 anos= 59% 65-74 anos= 68% ≥ 75 anos= 49%	- < 65 anos= 1 - 65-74 anos=0,69 (0,52-0,91) - ≥ 75 anos= 0,93 (0,44-1,34)
Goodheart, M. <i>et al.</i>	2008	EUA	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádio I-IV *RT Curativa	N=96 1997-2001	31-63 anos 65-89 anos	< 65 anos: 72% ≥ 65 anos: 28%	NS	SVG 5 ANOS: < 65 anos: 60,1% > 65 anos: 44,4% (LR 95%: p=0,020)	
Magne, N <i>et al.</i>	2009	França	Coorte Histórico Base hospitalar	-Estádios I-IV *Avaliação Braquiterapia	N=113 Nov97-Jan06	70,7-94,4 anos	≥ 70 anos	SVLD em 3 anos: 81% (IC95% 72-88)	SVG 3 anos: 88,6% (IC95% 77-92)	
Kunos, C. <i>et al.</i>	2009	EUA	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádios IIB-IVA *Quimiorradioterapia	N=335 GOG 120 e 165	20-80 anos	< 55 anos: 232 = 69% ≥ 55 anos: 103 = 31%	SVLD 5 anos: LR: p=0,629	SVG 5 anos: LR: p=0,265	Escamoso, adenoescamoso e adenocarcinoma
Wu, H. <i>et al.</i>	2011	Taiwan	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádios I a IVB Grupo 1: RT < 45 Gy Grupo 2: ≥ 45 Gy +/- BT Grupo 3: RT + BT e QT+RT	N=113 (Jan 1999-Jun2006)	75-89 anos	≥ 75 anos	SVLP mediana (m) -Grupo 1: 12,7 IC95% 0-27,04 -Grupo 2: 21 (IC95% 14,60-27,40) -Grupo 3: 91 (IC95% 38,97-143,03)	SVG mediana (meses) -Grupo1: 12,7 (IC95%0-27,04) -Grupo2: 21 (IC95%14,62-27,38) -Grupo3: 87,2 (IC95%52,51-121,89)	Não houve estratificação por idade para comparação

Quadro 1 continuação.

AUTOR	ANO	PAÍS	DESENHO E BASE AMOSTRAL	ESTÁDIOS	NÚMERO AMOSTRA	IDADE	CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO DE IDOSA	SV LIVRE DE PROGRESSÃO OU DE DOENÇA	SV GLOBAL	OBSERVAÇÕES		
Gao, Y. <i>et al.</i>	2013	China	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádios I a IIIB	N=159 (Jan 07- Jan 09)	21-78 anos	≥ 65 anos = 52 = 32% < 65 anos = 107 = 68%	1,2% x 67,3% (p>,05)	73,1% x 72,9% (p>,05)	O autor não aponta os riscos de óbito para os diferentes estratos		
Roque, D. <i>et al.</i>	2013	EUA	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádios IB1- IIB	N=303 2000-2010	22-96	< 65 anos: 253 = 83% ≥ 65 anos: 50 = 17%	NA		< 65 a	≥ 65 a	OR ajustada estágio P:2,97(IC95%1,29- 6,79) R:3,75(IC95%1,58- 8,93)
									Cirurgia *	90%	75%	
									Clínico	65%	50%	
									QR	70%	55%	
Yanzume, Y. <i>et al.</i>	2014	Japão	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádios I-IV *Braquiterapia	N=76 Jan97-Set10	70-89 anos	70-79 anos: 47 = 62% 80-89 anos: 29 = 38%	SVLP 5 anos 70-79 anos: 68,1% 80-89 anos: 77% LR: p=0,296	SVG 5 anos: NA			
Hata, M. <i>et al.</i>	2015	Japão	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádios IB-IVA -Carcinoma de células epidermóide -RT pélvica	N=30 Ago95-Set12	80-92 anos	≥ 80 anos	SVLD em 2 anos: -< 84 anos x ≥ 84 anos: 90% x 81% (p=0,028) -T < 45 mm x ≥ 45 mm: 100% x 60% (p=0,030)	SVG 2 anos: -< 84 anos x ≥ 84 anos: 100% x 64% (p=0,038) -T < 45 mm x ≥ 45 mm: 92% x 59% (p=0,030)	Só realizada análise univariada		
Caires, I. <i>et al.</i>	2015	Brasil	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádios I-IVB	N=75 Ago08-Fev12	NA	≥ 65 anos	NA	SVG mediana: Não alcançada em F/U 26,1 meses	Não houve comparação entre estratos etários		
Nogueira-Rodrigues, A. <i>et al.</i>	2016	Brasil	Coorte Histórico Base Hospitalar	-Estádios I-IVB	N=1482 Jan06-Dez09	19-84 anos	< 70 anos: 1339 = 90,4% ≥ 70 anos: 143 = 9,6%	NA	SVG 5 anos: < 70 anos: 58,2% ≥ 70 anos: 48,5% HR = 1,05 (IC95% 0.81-1.36)			

NA = não-aplicável / NS = não-significativo / P = persistência de doença / R = recorrência de doença / * p < 0,05

3. JUSTIFICATIVA

As transições demográfica e epidemiológica têm levado a um envelhecimento populacional, caracterizado pelo aumento da mortalidade por doenças crônicas, especialmente as neoplasias. Dentre elas se destacam as neoplasias cervicais, em função das evidências de feminização da população. Com os avanços do conhecimento tecnológico na área da saúde e do aumento da oferta de serviços e informações de saúde de qualidade, ocorreram mudanças no perfil de saúde das mulheres consideradas idosas no Brasil (MS: ≥ 60 anos) e no mundo (OMS: ≥ 65 anos para países em desenvolvimento). Atualmente, as mulheres de 60 anos ou mais têm apresentado boas condições de saúde ao ponto de permanecerem economicamente ativas, ainda que possam apresentar comorbidades comuns ao envelhecimento. Entretanto, observa-se que as políticas de saúde, tanto de rastreamento quanto de tratamento do câncer cervical, ainda não levam em consideração esta mudança do perfil das idosas no Brasil e no mundo. Há evidências de que não tem sido oferecido os tratamentos estabelecidos como padrões de cuidado em mulheres nesta faixa etária, o que poderia implicar em efeitos na sobrevida.

A partir de um cenário nacional de escassez de políticas públicas voltadas para a população idosa, existe um interesse na compreensão sobre quais os padrões de conduta para as neoplasias cervicais, detalhando aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos e qual seu potencial impacto na sobrevida da população feminina idosa diagnosticadas com esta neoplasia. O impacto da idade avançada na sobrevida dos tumores cervicais ainda é um tema controverso, principalmente quando se leva em conta que a sobrevida de mulheres idosas está diretamente sob influência de comorbidades, do estágio da doença ao diagnóstico e dos métodos de tratamento. O único estudo realizado no Brasil que avaliou os padrões de tratamento em mulheres idosas com diagnóstico do câncer cervical e seus efeitos na sobrevida não utilizou os critérios da OMS para classificação de idoso, levando a um pequeno tamanho amostral de mulheres classificadas como idosas (≥ 70 anos). Além disso, o referido estudo incluiu mulheres com histologia do tipo "outros carcinomas especificados", que tem protocolos de tratamento próprio; não discriminou as mulheres com outros tumores primários; não ajustou o nível de hemoglobina apenas no tratamento radioterápico; além de não estratificar o padrão de tratamento segundo o estadiamento em cada estrato de idade. Portanto, as questões relativas aos padrões de tratamento do câncer cervical em idosas e seus efeitos na sobrevida no Brasil ainda carecem de resposta.

Estudos que avaliem a sobrevida e padrões de cuidados em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical, com maior tamanho amostral, melhor definição dos critérios de categorização de idade e melhor especificação dos protocolos de tratamento segundo o estadiamento são relevantes, pois podem contribuir com maior precisão para o conhecimento destes padrões e seus efeitos na sobrevida, como também da qualidade do tratamento do câncer ginecológico oferecido às mulheres idosas em nosso meio.

4. OBJETIVOS:

4.1 GERAL

- Determinar o padrão de cuidado terapêutico e a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 5 anos em uma coorte hospitalar de mulheres idosas (≥ 60 anos) diagnosticadas com câncer cervical, em função dos fatores ambientais, clínicos e de tratamento, num centro de referência para o câncer do Rio de Janeiro

4.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar a população do estudo segundo a distribuição dos fatores epidemiológicos, clínicos e de tratamento para câncer cervical.
- Avaliar o padrão de tratamento oferecido à população do estudo, segundo a idade e o estadiamento, em função dos protocolos de tratamento institucionais em câncer cervical.
- Determinar os fatores associados à indicação de tratamento inadequado para câncer cervical, segundo a idade.
- Estimar a sobrevida livre de doença em 5 anos, segundo os fatores epidemiológicos, clínicos e de tratamento, em câncer cervical.
- Estimar a sobrevida global de doença em 5 anos, segundo os fatores epidemiológicos, clínicos e de tratamento, em câncer cervical.

5. METODOLOGIA

O presente estudo foi um subprojeto de um estudo matriz intitulado "**Padrões de Cuidados Clínicos e Sobrevida em Mulheres Idosas Diagnosticadas com Tumores Ginecológicos em uma Coorte Hospitalar de Mulheres do Rio de Janeiro**", submetido e aprovado pelo CEP/INCA, sob o número CAAE: 59597316.3.0000.5274, sob a coordenação do Dr. Rodrigo Furtado Silva.

5.1 DESENHO DO ESTUDO:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de base hospitalar em mulheres com 60 anos ou mais, diagnosticadas com câncer cervical, atendidas no Instituto Nacional de Câncer, entre 2005 e 2010.

5.2 POPULAÇÃO

A população do estudo foi formada pelo conjunto de mulheres com 60 anos ou mais matriculadas na Unidade II do Instituto Nacional do Câncer, entre 2005 e 2010, com diagnóstico histopatológico de câncer cervical (incluindo carcinoma epidermóide, adenoescamoso e adenocarcinoma). Foram excluídas as mulheres que foram tratadas fora do INCA antes de sua matrícula na instituição e/ou sem definição do sítio primário e mulheres diagnosticadas com câncer cervical metastático (estádio IVB).

De acordo com os dados do Registro Hospitalar de Câncer do HC-II/INCA foram atendidas 1219 mulheres com 60 anos ou mais, diagnosticadas com câncer cervical no período de 2005 a 2010. A análise desta dissertação foi feita com 88,8% (1082 casos) da população total de câncer cervical.

5.3 COLETA DE DADOS

Visando identificar as mulheres elegíveis para o estudo, foi obtida a listagem de mulheres com o diagnóstico de câncer ginecológico de interesse a partir do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Câncer-II (RHC/HC-II). Em seguida foram selecionadas as mulheres com câncer cervical (CID-10 C53) e extraídas pelo pesquisador principal as informações referentes às variáveis do estudo nos prontuários físico e eletrônico, em formulário padronizado, elaborado para este fim (ANEXO III). A isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi solicitada e obtida uma vez que o estudo coletou apenas dados progressos em prontuário físico e/ou eletrônico.

Durante o processo de coleta foi feita uma avaliação de 10% dos formulários coletados, visando identificar a consistência e coerência das informações colhidas. Ao ser verificada alguma inconsistência em alguma (s) da (s) variável (is) coletadas, uma nova checagem dos dados nos prontuários foi realizada para verificação do problema.

5.3.1 VARIÁVEIS DE ESTUDO:

Foram coletadas variáveis sociodemográficas (idade, procedência, cor da pele, estado civil, escolaridade e renda), ambientais (tabagismo, consumo de álcool e uso prévio de anticoncepcional), clínicas (história clínica, história ginecológica, comorbidades, e diagnóstico principal e características do tumor), de tratamento (tratamento inicial, cirurgia, quimioterapia e radioterapia e adequação de tratamento segundo estágio), além das variáveis de desfecho (status vital [viva/morta], recidiva [sim/não], data do óbito, data da recidiva e data da última consulta) (Quadro 2). As variáveis sociodemográficas foram coletadas a partir do relato no prontuário da primeira entrevista realizada pelo Serviço Social na instituição, enquanto os dados clínicos foram aqueles registrados na primeira consulta médica. Em relação ao estadiamento do câncer cervical, o estágio registrado elegível para análise foi o definido na primeira avaliação clínica pelo Serviço de Ginecologia.

Quadro 2. Descrição das variáveis do estudo

VARIÁVEIS INDEPENDENTES			
VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	ESTRATOS	DEFINIÇÕES
VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS			
IDADE	CONTÍNUA – ANOS E CATEGÓRICA	-60 A 69 ANOS -70 A 79 ANOS - ≥ 80 ANOS	DIFERENÇA ENTRE A DATA DE NASCIMENTO E A DATA DA MATRÍCULA
NÍVEL DE INSTRUÇÃO	NOMINAL	-ANALFABETA- ALFABETIZADA; - -FUNDAMENTAL; -MÉDIO E ACIMA	NÍVEL DE ESCOLARIDADE RELATADA NA ABERTURA DE MATRÍCULA NA UNIDADE DO RHC
MUNICÍPIO DE MORADIA	DESCRITIVO	RIO DE JANEIRO REGIÃO METROPOLITANA INTERIOR DO ESTADO RJ	MUNICÍPIO/ZONA ADMINISTRATIVA DE RESIDENCIA NA DATA DO DIAGNÓSTICO
RENDA FAMILIAR MENSAL	CONTÍNUA - SALÁRIO MÍNIMO (SM)	-SEM RENDA/RENDA < 1 SM -1 OU MAIS SM	RENDA RELATADA NO MOMENTO DA MATRÍCULA NA UNIDADE
SITUAÇÃO CONJUGAL/ ESTADO CIVIL	CATEGÓRICA	-CASADAS (OU VIVEM COM COMPANHEIRO) -SOLTEIRAS/SEPARADAS /DIVORCIADAS -VIÚVA	ESTADO CIVIL NO MOMENTO DA MATRÍCULA NA UNIDADE
COR DA PELE AUTO REFERIDA	CATEGÓRICA	BRANCA; PARDA; NEGRA	COR DA PELE AUTO REFERIDA NO MOMENTO DA MATRÍCULA (CRITÉRIO DE COLETA E CLASSIFICAÇÃO IBGE)
OCUPAÇÃO	CATEGÓRICA	ATIVA; PENSIONISTA-APOSENTADA; DO LAR	ATIVIDADE LABORAL FORA DO DOMICÍLIO OU NÃO
VARIÁVEIS SEXUAIS E REPRODUTIVAS			
USO DE PÍLULA ANTICONCEPCIONAL	CATEGÓRICA	NÃO / SIM	DETERMINAR SE PACIENTE USOU OU NÃO ANTICONCEPCIONAL EM HISTÓRIA REPRODUTIVA REGISTRADA EM PRONTUÁRIO
VARIÁVEIS DO HISTÓRICO DE SAÚDE ANTERIOR			
ÍNDICE DE CHARLSON	CATEGÓRICA	0 = SEM COMORBIDADE CHARLSON 1-6 = COM ALGUMA COMORBIDADE CHARLSON	ANEXO II
COMORBIDADES	DICOTÔMICA	0 = COMORBIDADES NÃO INCLUIDAS NO ÍNDICE DE CHARLSON 0 = NÃO	DOENÇAS PRÉVIAS OU ATUAIS, INFECCIOSAS OU CRÔNICO-DEGENERATIVAS, QUE PODEM OU NÃO TER RELAÇÃO COM CANCER CERVICAL EM ANAMNESE MÉDICA OU DE ENFERMAGEM
USO DE TABACO	CATEGÓRICA	NUNCA FUMOU	HISTÓRIA DE TABAGISMO PRÉVIO OU ATUAL EM ANAMNESE CLÍNICA (EQUIPE MÉDICA)

		EX-FUMANTE	
		FUMANTE	
USO DE ÁLCOOL	CATEGÓRICA	NUNCA BEBEU EX-ETILISTA ETILISTA	HISTÓRIA DE ETILISMO (PACIENTES QUE BEBIAM OU NÃO) EM ANAMNESE CLÍNICA (EQUIPE MÉDICA)
INFORMAÇÕES SOBRE O TUMOR PRIMÁRIO E O STATUS VITAL DO PACIENTE			
DIAGNÓSTICO ATUAL	DESCRIPTIVA	CID 10	DEFINIÇÃO DE NEOPLASIA SEGUNDO LAUDO HISTOPATOLÓGICO E CLASSIFICAÇÃO NO CID-10
DATA DA ÚLTIMA CONSULTA	NOMINAL		PACIENTES QUE NÃO FORAM À OBITO FORAM CENSURADOS PARA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA E GLOBAL NESTA DATA
STATUS ATUAL	CATEGÓRICA	-VIVO SEM EVIDÊNCIA DE DOENÇA -VIVO COM EVIDÊNCIA DE DOENÇA -ÓBITO	VERIFICADO POR MEIO DE PRONTUÁRIO COM DATA DA EVOLUÇÃO DE ÚLTIMA CONSULTA. ÓBITO: VERIFICADO A PARTIR DE DECLARAÇÃO DE ÓBITO EM PRONTUÁRIO OU INFORMAÇÕES PELO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE MORTALIDADE
INFORMAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO			
REALIZAÇÃO DE CIRURGIA	DICOTÔMICO	SIM / NÃO	IDENTIFICADO POR MEIO DE NOTA OPERATÓRIA REGISTRADA EM PRONTUÁRIO
TIPO DE CIRURGIA	NOMINAL	CONIZAÇÃO, HISTERECTOMIA EXTRAFASCIAL, TRAQUELECTOMIA E HISTERECTOMIA RADICAL MODIFICADA MAIS LINFADENECTOMIA	APLICÁVEL PARA OS ESTÁDIOS INICIAIS IA-IB1
DATA DA CIRURGIA	DIA, MÊS E ANO		DATA REGISTRADA EM EVOLUÇÃO DE NOTA OPERATÓRIA
REALIZAÇÃO DE RADIOTERAPIA	DICOTÔMICA	NÃO SIM	REGISTRO EM PRONTUÁRIO DE EVOLUÇÃO DO SERVIÇO DE RADIOTERAPIA
DATA INÍCIO E FIM DA RADIOTERAPIA	DIA, MÊS E ANO		REGISTRO DE EVOLUÇÃO EM PRONTUÁRIO DO SERVIÇO DE RADIOTERAPIA
REALIZAÇÃO DE BRAQUITERAPIA	DICOTÔMICA	NÃO SIM	REGISTRO DE EVOLUÇÃO EM PRONTUÁRIO DO SERVIÇO DE RADIOTERAPIA
QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE (ESTÁDIOS IB2-IVA)	DICOTÔMICA	NÃO SIM	REGISTRO DA DATA ANOTADA PELA ENFERMAGEM DA SEMANA 1 DE QUIMIOTERAPIA ATÉ A DATA ÚLTIMA SEMANA DE QUIMIOTERAPIA
INTERVALO DE TEMPO ATÉ BRAQUITERAPIA	DICOTÔMICA	< 60 DIAS ≥ 60 DIAS	INTERVALO DE TEMPO ENTRE O TÉRMINO DA RADIOTERAPIA E INÍCIO DA BRAQUITERAPIA

USO DE CISPLATINA	CATEGÓRICA	NÃO SIM	DETERMINAR SE CISPLATINA FOI FEITA EM CONJUNTO COM A RADIOTERAPIA
VARIÁVEIS DE DESFECHO			
ADEQUAÇÃO DO TRATAMENTO	CATEGÓRICA	INADEQUADO ADEQUADO	CONSIDERADO INADEQUADO O TRATAMENTO EM NÃO CONFORMIDADE COM ESTÁDIO OU ALTERAÇÃO DO PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA
PRESENÇA DE RECIDIVA (RECORRÊNCIA)	DICOTOMICA	SIM: LOCAL, LOCORREGIONAL E/OU À DISTÂNCIA NÃO	REGISTRO DE DATA COM COMPROVAÇÃO CLÍNICA, RADIOLOGICA OU HISTOPATOLÓGICA DE RECIDIVA DE NEOPLASIA
DATA DA RECIDIVA (RECORRÊNCIA)	DIA/MÊS/ANO	NOMINAL	-DATA DO EXAME CLÍNICO/ EXAME RADIOLÓGICO/ RESULTADO DE EXAME CITOPATOLÓGICO OU HISTOPATOLÓGICO -TEMPO PARA DEFINIR RECIDIVA: ≥ 6 MESES
TIPO DE RECIDIVA	CATEGÓRICA	LOCAL LOCORREGIONAL DISTÂNCIA	DETERMINADO SE RETORNO DE DOENÇA EM LOCAL DE DOENÇA NO SÍTIO INICIAL (OU EM REGIÃO PÉLVICA) OU SE PARA ÓRGÃOS OU TECIDOS DISTANTES DO TUMOR ORIGINAL
TEMPO ATÉ RECIDIVA	TEMPO EM DIAS E MESES		TEMPO DECORRIDO ENTRE A DATA DO TRATAMENTO E A RECIDIVA
ÓBITO	DICOTÔMICA	SIM NÃO	VERIFICADA A PARTIR DE DECLARAÇÃO DE ÓBITO EM PRONTUÁRIO OU INFORMAÇÕES PELO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE MORTALIDADE (SIM)
CAUSA DO ÓBITO	CATEGÓRICA	CANCER GINECOLÓGICO OUTRAS NEOPLASIAS OUTRAS CAUSAS	DETERMINAR A ETIOLOGIA NA DECLARAÇÃO DE ÓBITO
TEMPO ATÉ O ÓBITO	TEMPO EM DIAS E MESES		TEMPO DECORRIDO ENTRE A DATA DO DIAGNÓSTICO E O ÓBITO

A adequação de tratamento foi avaliada pela análise de regressão logística uni e multivariada, a fim de estimar as *odds ratio* entre as variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida e clínicas. A referência utilizada foi "tratamento adequado" e, portanto, a *odds ratio* estimou a chance de ser submetida ou ofertada o "tratamento inadequado". A definição de "tratamento adequado" envolveu a aplicação integral de tratamento pertinente ou padrão determinado pelo estágio da doença (Quadro 3). O tratamento adequado para os estádios IA1-1B1 foi a cirurgia, sendo que a conização ou hysterectomia extra-fascial foi considerada a modalidade minimamente adequada para os estádios IA1, enquanto para o estágio IA2 considerou-se a hysterectomia radical

modificada e no estágio IB1, a histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral e linfadenectomia. Já o tratamento considerado adequado para os estádios IB2-IVA foi a quimiorradioterapia, conjugando cisplatina 40 mg/m², semanal, concomitante a radioterapia, na dose de 45 a 50,4 *Grays* e seguida pela braquiterapia, na dose de 24 a 28 *Grays*, em um intervalo de tempo menor do que 60 dias entre o final da radioterapia e o início da braquiterapia. Todo tratamento que não tenha alcançado o padrão de tratamento, seja ele o tratamento cirúrgico adequado ou a realização incompleta da quimiorradioterapia (seja por quantidade insuficiente de quimioterapia e/ou de radioterapia e/ou braquiterapia), foi considerado como tratamento inadequado.

Quadro 3 – Protocolos de Tratamento Adequados segundo Estádio

ESTÁDIOS	TRATAMENTO ADEQUADO
IA1	Conização ou Histerectomia Extra-Fascial
IA2	Histerectomia Radical Modificada
IB1	Histerectomia Total, Salpingo-Ooforectomia Bilateral e Linfadenectomia Pélvica
IB2-IVA	Quimiorradioterapia (Cisplatina semanal) seguido de Braquiterapia

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Verificou-se a distribuição das variáveis sociodemográficas, ambientais, clínicas e de tratamento por meio de medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e de proporções para as variáveis categóricas. As diferenças entre as proporções foram verificadas por meio do teste Qui-quadrado de Pearson. Para todos os testes foi considerado um grau de significância de 5%.

As *odds ratios* brutas e ajustadas foram calculadas com seus respectivos IC:95%, analisando a associação entre a oferta de tratamento inadequado e as variáveis sociodemográficas, ambientais, clínicas e de tratamento. Utilizaram-se as análises de regressão logística simples e múltipla, por meio do teste de significância de Wald e admitindo grau de significância de 0,05. A construção do modelo final foi feita através da introdução de variáveis

com nível de significância estatística $< 0,20$ na análise bruta e também de acordo com sua importância biológica.

Em seguida, foram estimados os riscos de recidiva e a sobrevida para câncer cervical, segundo o estrato de idade, padrão de tratamento, além de características sociodemográficas e clínicas, por meio do teste de Kaplan Meier. As diferenças entre as curvas foram verificadas por meio do teste de Log Rank:95%. Para a análise de recidiva das neoplasias cervical, foi considerada falha quando a mulher apresentou progressão local ou loco-regional confirmada por detecção clínica e/ou radiológica e/ou histopatológica. Em relação à recidiva à distância, foi considerado falha no caso da mulher que apresentar lesão fora da região pélvica, com acometimento de outros órgãos durante o seguimento, confirmado por critérios imagem e/ou histopatológico. O tempo estabelecido para se considerar recidiva de doença foi de 6 meses ou mais entre o final do tratamento e a evidência de atividade de doença. As mulheres que não recidivaram até o final do estudo ou tiverem sido perdidas de seguimento foram censuradas na data da última consulta. Para a análise de sobrevida global, considerou-se falha as mulheres que foram a óbito por todas as causas durante o período de 5 anos de seguimento. As mulheres que não foram a óbito até o final do estudo ou que foram perda de seguimento (por mudarem de cidade) foram censuradas na data da última consulta.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto cumpriu as exigências da Resolução 196/96, revisada pela Resolução 466/12 e suas complementares, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com seres humanos do Instituto Nacional do Câncer (CEP-INCA), com número do parecer: 1.744.905 (ANEXO V).

Considerando que o projeto matriz tem um delineamento observacional, com coleta de dados em prontuários médicos e sistemas de informação institucionais, cuja análise foi feita de

forma anônima com apresentação de resultados de forma agregada, segundo a norma interna do CEP/INCA, de acordo com a resolução 466/2012, não foi necessária a obtenção do TCLE. No entanto, foi obtido o termo de autorização do investigador principal para uso do banco de dados do estudo maior.

O presente estudo foi submetido aos Comitês de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer da Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz com aprovação em 13 de março de 2017, recebendo número CAAE: 63713317.9.0000.5240 (ANEXO VI). Todos os documentos gerados pelo estudo foram mantidos num armário com chave, com acesso restrito aos pesquisadores envolvidos no estudo.

6. RESULTADOS:

Foram consideradas elegíveis para o estudo 1086 mulheres das quais 728 (77%) preencheram os critérios de inclusão. Dentre aquelas que foram excluídas (n=358), a realização de braquiterapia complementar foi a principal causa (n=217), seguido tumores *in situ* (n=50), erros de data de diagnóstico pelo registro hospitalar de câncer (n=35), tratamentos prévios ou preferência pessoal para tratamento e seguimento em outro centro de referência (n=25), histologias não-epiteliais (n=16), tumores sincrônicos (n=4), tumor sólido prévio ou localização em outro sítio ginecológico (n=11). Das 728 pacientes incluídas, no entanto, 16 não continham informações a respeito da indicação, realização de tratamento ou de seguimento, sendo também excluídas da análise final. Ao fim, foram avaliadas 712 mulheres com câncer cervical no período de 2005 a 2010. A média de idade da população do estudo foi de 70,1 anos (desvio-padrão de 7,65), com uma amplitude de 60 a 96 anos. O seguimento foi de 5 anos para todas as mulheres incluídas no estudo.

A distribuição das características sociodemográficas e hábitos de vida, segundo os estratos etários de interesse (60-69 anos, 70-79 anos e ≥ 80 anos) está disposta na Tabela 1. As diferenças nas distribuições das mulheres idosas entre os grupos etários segundo o estado civil, renda familiar, nível de instrução, ocupação, uso de anticoncepcional e tabagismo foram estatisticamente significativas. A proporção de mulheres solteiras/separadas/divorciadas foi maior no grupo de 60 a 69 anos (32,1%) e menor nas mulheres entre 70 e 79 anos (24,5%), enquanto as mulheres de 60 a 69 anos apresentaram a maior frequência de mulheres casadas (32,4%) na comparação com os demais estratos etários. Por sua vez, as mulheres do grupo etário de ≥ 80 anos foram a maior proporção de mulheres viúvas (62,7%), seguido das mulheres entre 70 e 79 anos (59,0%) e 60 e 69 anos (35,5%). Em relação a renda familiar, as mulheres entre 60 e 69 anos foram a maior frequência (35,1%) naquelas com renda < 1 salário-mínimo e a menor frequência ocorreu nas mulheres entre 70 e 79 anos (12,4%). Já nas mulheres com renda igual ou maior a um salário-mínimo, a frequência foi maior nas mulheres de 70 a 79 anos (87,6%). A análise do nível de instrução revelou que as mulheres analfabetas/alfabetizadas com idade ≥ 80 anos apresentaram uma maior frequência (52,7%) quando comparadas aos demais estratos etários, enquanto foi verificado nas mulheres 60-69 anos uma maior proporção de mulheres com nível fundamental e médio/acima (62,8%), comparado as mulheres de 70-79 anos (48,1%) e ≥ 80 anos (40,7%). Quanto a ocupação, dentre as mulheres de 60 e 69 anos, aquelas que eram

ativas foram as mais frequentes (11,9%) do que nos outros grupos etários, enquanto as frequências das mulheres pensionistas/aposentadas estiveram igualmente distribuídas entre os grupos. Observou-se ainda maior proporção de mulheres que nunca fumaram na faixa ≥ 80 anos (76,2%), seguido das mulheres entre 70 e 79 anos (70,4%) e dentre as mulheres de 60 a 69 anos, tanto as mulheres ex-fumantes como as fumantes forma mais frequentes (62,8% e 7,2%, respectivamente) em comparação aos demais estratos etários. Finalmente, a maior frequência de mulheres que nunca usaram anticoncepcional foi observado no grupo com 80 anos ou mais (90,9%), seguido pelas mulheres entre 70 e 79 anos (84,2%).

Tabela 1. Distribuição das características sociodemográficas e hábitos de vida segundo os estratos etários em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical num centro de referência do Rio Janeiro (2005 a 2010)

<i>Variáveis</i>	Total* N = 712	60-69 anos N=380 (53,4%)	70-79 anos N=241 (33,8%)	≥ 80 anos N= 91 (12,8%)	X² teste p-valor
Ano de matrícula					
2005	140 (19,7%)	74 (19,5%)	51 (21,2%)	15 (16,5%)	0,823
2006	97 (13,4%)	51 (13,4%)	35 (14,5%)	11 (12,1%)	
2007	134 (18,8%)	76 (20,0%)	42 (17,4%)	16 (17,6%)	
2008	128 (18,0%)	72 (18,9%)	41 (17,0%)	15 (16,5%)	
2009	124 (17,4%)	62 (16,3%)	45 (18,7%)	17 (18,7%)	
2010	89 (12,5%)	45 (11,8%)	27 (11,2%)	17 (18,7%)	
Município residência					
Rio	288 (43,2%)	158 (44,9%)	94 (40,7%)	36 (42,9%)	0,342
Região metropolitana	222 (33,3%)	106 (30,1%)	83 (35,9%)	33 (39,3%)	
Interior	157 (23,5%)	88 (25,0%)	54 (23,4%)	15 (17,9%)	
Estado civil					
Solteira/separada/divorciada	191 (28,9%)	112 (32,1%)	56 (24,5%)	23 (27,7%)	<0,001
Casada	159 (24,1%)	113 (32,4%)	38 (16,6%)	8 (9,6%)	
Viúva	311 (47,0%)	124 (35,5%)	135 (59,0%)	52 (62,7%)	
Cor da pele					
Branca	357 (51,1%)	173 (46,6%)	137 (57,1%)	47 (53,4%)	0,062
Pardas-outras	146 (20,9%)	80 (21,6%)	44 (18,3%)	22 (25,0%)	
Negra	196 (28,0%)	118 (31,8%)	59 (24,6%)	19 (21,6%)	
Renda familiar					
< 1	139 (24,5%)	105 (35,1%)	25 (12,4%)	9 (13,4%)	<0,001
≥ 1	428 (75,5%)	194 (64,9%)	176 (87,6%)	58 (86,6%)	
Nível de instrução					
Analfabeta-alfabetizada	269 (38,1%)	113 (30,1%)	108 (45,2%)	48 (52,7%)	<0,001
Fundamental	388 (55,0%)	236 (62,8%)	115 (48,1%)	37 (40,7%)	
\geq Médio	49 (6,9%)	27 (7,2%)	16 (6,7%)	6 (6,6%)	
Ocupação					
Ativa	55 (8,3%)	41 (11,9%)	12 (5,2%)	2 (2,4%)	0,005
Pensionista-aposentada	78 (11,8%)	33 (9,6%)	33 (14,3%)	12 (14,3%)	
Do lar	526 (79,8%)	271 (78,6%)	185 (80,4%)	70 (83,3%)	
Filhos vivos					
Não	28 (4,8%)	14 (4,5%)	11 (5,4%)	3 (4,3%)	0,876
Sim	558 (95,2%)	298 (95,5%)	193 (94,6%)	67 (95,7%)	
Tabagismo					
Nunca	422 (65,3%)	204 (59,5%)	157 (70,4%)	61 (76,2%)	0,006
Ex-fumante	131 (20,3%)	77 (22,4%)	44 (19,7%)	10 (12,5%)	
Fumante	93 (14,4%)	62 (18,1%)	22 (9,9%)	93 (14,4%)	

Variáveis	Total*	60-69 anos	70-79 anos	≥ 80 anos	X² teste p-valor
	N = 712	N=380 (53,4%)	N=241 (33,8%)	N= 91 (12,8%)	
Álcool					
Nunca	545 (85,3%)	285 (84,1%)	189 (85,9%)	71 (88,8%)	0,586
Ex-etilista	33 (5,2%)	17 (5,0%)	11 (5,0%)	5 (6,2%)	
Etilista	61 (9,5%)	37 (10,9%)	20 (9,1%)	4 (5,0%)	
Uso anticoncepcional oral					
Não	365 (70,5%)	161 (57,3%)	144 (84,2%)	60 (90,9%)	<0,001
Sim	153 (29,5%)	120 (42,7%)	27 (15,8%)	6 (9,1%)	

*Os totais podem mudar em função dos dados faltantes

Em relação à distribuição das mulheres segundo às características clínicas (Tabela 2), observou-se que as mulheres de ≥ 80 anos apresentaram uma maior frequência de tratamento inadequado (86,8%), o que foi significativamente superior às proporções dos estratos etários de 70 a 79 anos (56,5%) e 60 a 69 anos (34,0%). Em uma análise mais específica pelos tipos de tratamento, a oferta de nenhum tratamento foi mais frequente nas mulheres ≥ 80 anos (23,6%), seguido das mulheres entre 70 e 79 anos (14,3%). A cirurgia por sua vez seguiu uma distribuição inversa à categoria de nenhum tratamento, onde as mulheres entre 60-69 anos apresentaram uma maior frequência (12%) na comparação com os demais estratos. A oferta de radioterapia com ou sem quimioterapia foi o tipo de tratamento mais frequente em todos os estratos de idade.

A frequência das comorbidades do índice de *Charlson* não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os estratos etários. Já as comorbidades não contempladas na classificação *Charlson* (comorbidades "não-*Charlson*") foram estatisticamente mais frequentes dentre as mulheres de 60 a 69 anos (44,9%), seguido das mulheres ≥ 80 anos (38,7%). Em relação ao índice de massa corporal (IMC), verificou-se a maior frequência em mulheres de baixo peso e eutróficas com idade ≥ 80 anos (12% e 57,6%, respectivamente). Por outro lado, dentre aquelas com sobrepeso/obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²), a proporção variou de 54,1% no grupo de 60-69 anos a 30,6% no grupo ≥ 80 anos ($p=0,026$). A frequência do tipo histológico não se mostrou estatisticamente diferentes entre os estratos etários, tendo sido maior a frequência de carcinoma epidermóide em todos os estratos de idade.

Tabela 2. Distribuição das características clínicas entre os estratos etários em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência para o câncer na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010)

<i>Variáveis</i>	Total* N= 712	60-69 anos N= 380 (53,4%)	70-79 anos N= 241 (33,8%)	≥ 80 anos N= 91 (12,8%)	X² p-valor
Adequação do Tratamento					
Inadequado	343 (48,4%)	129 (34,0%)	135 (56,5%)	79 (86,8%)	<0,001
Adequado	366 (51,6%)	250 (66,0%)	104 (43,5%)	12 (13,2%)	
Tipo de tratamento					
Nenhum	96 (14,1%)	43 (11,7%)	32 (14,3%)	21 (23,6%)	0,008
Cirurgia	69 (10,1%)	44 (12,0%)	23 (10,3%)	2 (2,2%)	
RT+QT	515 (75,7%)	280 (76,3%)	169 (75,4%)	66 (74,2%)	
Tempo até braquiterapia					
< 60 dias	125 (40,2%)	70 (22,5%)	41 (13,2%)	14 (41,2%)	0,372
≥ 60 dias	186 (59,8%)	118 (37,9%)	48 (15,4%)	20 (58,8%)	
Estádios					
I-II	327 (49,3%)	175 (49,3%)	111 (50,5%)	41 (46,6%)	0,829
III-IVA	336 (50,7%)	180 (50,7%)	109 (49,5%)	47 (53,4%)	
Estádios					
I	102 (15,4%)	49 (13,8%)	40 (18,2%)	13 (14,8%)	0,486
II	225 (35,5%)	126 (35,5%)	71 (32,3%)	28 (31,8%)	
III	297 (44,8%)	157 (44,2%)	95 (43,2%)	45 (51,1%)	
IVA	39 (5,9%)	23 (6,5%)	14 (6,4%)	2 (2,3%)	
Estádio grupo tratamento					
IA1-IB1	82 (12,4%)	44 (6,6%)	31 (4,7%)	7 (1,1%)	0,335
IB2-IVA	581 (87,6%)	311 (46,9%)	189 (28,5%)	81 (12,2%)	
Performance Status					
0-2	536 (91,3%)	296 (94,9%)	182 (87,5%)	58 (86,6%)	0,005
3-4	51 (8,7%)	16 (5,1%)	26 (12,5%)	9 (13,4%)	
Índice de Charlson					
Sem comorbidade	534 (75,0%)	298 (78,4%)	172 (71,4%)	64 (70,3%)	0,077
Com comorbidade	178 (25,0%)	82 (21,6%)	69 (28,6%)	27 (29,7%)	
Comorbidades					
Não	275 (38,7%)	170 (44,9%)	61 (25,3%)	44 (48,4%)	<0,001
Sim	436 (61,3%)	209 (55,1%)	180 (74,7%)	47 (51,6%)	
IMC					
< 18,5	25 (7,0%)	16 (8,2%)	5 (3,9%)	4 (12,1%)	0,026
18,5-24,9	157 (43,9%)	74 (37,8%)	64 (49,6%)	19 (57,6%)	
≥ 25	176 (49,2%)	106 (54,1%)	60 (46,5%)	10 (30,3%)	
Tipo histológico					
Carcinoma epidermóide	574 (82,1%)	308 (82,1%)	190 (81,5%)	76 (83,5%)	0,917
Adenocarcinoma	125 (17,9%)	67 (17,9%)	43 (18,5%)	15 (16,5%)	
Grau					
1	55 (9,4%)	34 (10,8%)	13 (6,6%)	8 (10,7%)	0,537
2	397 (67,5%)	208 (66,0%)	137 (69,2%)	52 (69,3%)	
3	136 (23,1%)	73 (23,2%)	48 (24,2%)	15 (20,0%)	

*Os totais podem mudar em função os dados faltantes

A Tabela 3 apresenta a distribuição da adequação do tratamento ofertado (tratamento inadequado ou adequado), segundo as variáveis sociodemográficas e hábitos de vida. Dentre as mulheres entre 60 e 69 anos, a proporção de tratamento inadequado foi de 34%, enquanto nas mulheres entre 70 e 79 anos esta frequência foi de 56,5%. Entre as mulheres com idade ≥ 80 anos, a frequência de tratamento inadequado foi superior (86,8%) aos demais estratos etários

($p=0,001$). A razão de chances (ou *odds ratio*) bruta das mulheres com 70-79 anos em receber tratamento inadequado foi 2,52 (IC:95% 1,80 – 12,76) vezes maior em relação as mulheres entre 60 e 69 anos, enquanto nas mulheres com idade ≥ 80 anos foi 12,76 (IC:95% 6,70-24,28) vezes maior na comparação com o grupo de mulheres com 60-69 anos.

Quanto às variáveis que expressam o nível socioeconômico, a oferta de tratamento inadequado esteve estatisticamente associada à ocupação, nível de instrução e renda familiar. Desta forma, as mulheres economicamente ativas apresentaram uma menor frequência de tratamento inadequado (30,9%), o mesmo ocorrendo nas mulheres do lar, ainda que com uma diferença bem menor (49,4% versus 50,6%, respectivamente). Já nas mulheres pensionistas/aposentadas, o tratamento inadequado teve uma proporção maior (52,4%). A chance da oferta de tratamento inadequado em mulheres pensionistas/aposentadas foi 2,48 (IC95% 1,20-5,11) vezes maior do que nas mulheres ativas, enquanto a chance de oferta tratamento inadequado para as mulheres do lar foi 2,18 (IC95% 1,20-3,67) vezes maior do que nas mulheres ativas. Em relação ao nível de instrução, o tratamento inadequado foi estatisticamente mais frequente (56,1%) nas mulheres analfabetas/alfabetizadas do que entre aquelas com ensino fundamental (42,6%) e ensino médio/acima (53,1%). A *odds ratio* (OR) bruta para o tratamento inadequado foi 42% menor nas mulheres com ensino fundamental do que nas mulheres analfabetas/alfabetizadas. Quanto a renda familiar, mulheres com renda < 1 salário-mínimo apresentaram uma maior proporção de tratamento adequado em comparação às mulheres com renda de ≥ 1 salário-mínimo ou mais ($p=0,040$), de modo que a chance de oferta de tratamento inadequado foi 51% maior para mulheres com renda familiar ≥ 1 salário-mínimo em comparação a < 1 salário-mínimo (IC95% 1,02-2,23).

As mulheres solteiras/separadas/divorciadas apresentaram uma proporção discretamente menor de tratamento inadequado (49,2%) em comparação àquelas que receberam tratamento adequado. O mesmo padrão ocorreu para as mulheres casadas (35,8% para tratamento inadequado), enquanto entre as mulheres viúvas a frequência de tratamento inadequado foi maior (54,0%). A chance de oferta de tratamento inadequado foi 42% menor em mulheres casadas e 21% maior nas mulheres viúvas do que nas mulheres solteiras/separadas/divorciadas, embora não tenha sido observado significância estatística para esta última associação. Em relação ao uso de anticoncepcional oral, as mulheres que não tinham história de uso apresentaram uma proporção maior de tratamento inadequado (51,6%) em comparação àquelas que fizeram uso de

anticoncepcional (36,6%). Na avaliação da razão de chances para oferta de tratamento inadequado, quem usou anticoncepcional apresentou uma chance de tratamento inadequado 46% menor quando comparadas às mulheres que não o utilizaram.

Tabela 3. Distribuição das características sociodemográficas e hábitos de vida, segundo a inadequação do tratamento ofertado em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical num centro de referência do Rio de Janeiro (2005-2010).

<i>Variáveis</i>	Protocolo de Tratamento		Total* N (%)	X² <i>p-valor</i>	OR Bruta IC 95%
	Inadequado N (%)	Adequado N (%)			
	N=343 (48,4%)	N=366 (51,6%)	N=709		
Idade					
60-69	129 (34,0%)	250 (66,0%)	379		1
70-79	135 (56,5%)	104 (43,5%)	239	<0,001	2,52 (1,80-3,51)
≥ 80	79 (86,8%)	12 (13,2%)	91		12,76 (6,70-24,28)
Ocupação					
Ativa	17 (30,9%)	38 (69,1%)	55		1
Pensionista-Aposentada	41 (52,6%)	37 (47,4%)	78	0,024	2,48 (1,20-5,11)
Do lar	259 (49,4%)	265 (50,6%)	524		2,18 (1,20-3,67)
Cor					
Branca	178 (50,1%)	177 (49,9%)	355		1
Parda-outras	79 (54,1%)	67 (45,9%)	146	0,085	1,17 (0,80-1,72)
Negra	83 (42,6%)	112 (57,4%)	195		0,74 (0,52-1,05)
Nível de instrução					
Analfabeta-alfabetizada	151 (56,1%)	118 (43,9%)	269		1
Fundamental	164 (42,6%)	221 (57,4%)	385	0,002	0,58 (0,42-0,79)
Médio e acima	26 (53,1%)	23 (46,9%)	49		0,88 (0,48-1,63)
Estado Civil					
Solteira/separada/divorciada	94 (49,2%)	97 (50,8%)	191		1
Casada	57 (35,8%)	102 (64,2%)	159	0,001	0,58 (0,37-0,89)
Viúva	167 (54,0%)	142 (46,0%)	309		1,21 (0,85-1,74)
Renda familiar					
< 1	52 (37,7%)	86 (62,3%)	138	0,040	1
≥ 1	204 (47,7%)	224 (52,3%)	428		1,51 (1,02-2,23)
Filhos vivos					
Não	14 (50,0%)	14 (50,0%)	28	0,676	1
Sim	256 (46,0%)	301 (54,0%)	557		0,85 (0,40-1,82)
Tabagismo					
Nunca	201 (47,7%)	220 (52,3%)	421		1
Ex-fumante	62 (47,3%)	69 (52,7%)	131	0,995	0,98 (0,66-1,46)
Fumante	44 (47,3%)	49 (52,7%)	93		0,98 (0,63-1,54)
Etilismo					
Nunca	259 (47,9%)	285 (52,4%)	544		1
Ex-etilista	21 (63,6%)	12 (36,4%)	33	0,055	1,93 (0,93-3,99)
Etilista	23 (37,7%)	38 (62,3%)	61		0,67 (0,39-1,15)
Uso anticoncepcional oral					
Não	188 (51,6%)	176 (48,4%)	364	0,002	1
Sim	56 (36,6%)	97 (63,4%)	153		0,54 (0,37-0,80)

*Os totais podem mudar em função os dados faltantes

As distribuições da oferta de tratamento inadequado segundo as características clínicas estão dispostas na Tabela 4. A oferta de tratamento inadequado foi estatisticamente maior nas mulheres que não apresentavam comorbidade não-*Charlson* (56,6%), mulheres com *performance status* avançado (88,2%), estádios III-IVA (59,4%), índice de massa corporal < 18,5 (60,0%). Em relação aos estádios, nas mulheres com doença inicial (I-II), a proporção de tratamento inadequado foi menor (32,8%), enquanto nas mulheres com doença avançada, a frequência de tratamento inadequado foi maior (59,4%) do que a de tratamento adequado. A chance das mulheres com doença avançada de serem tratadas inadequadamente foi 2,99 (IC95% 2,18-4,11) vezes maior do que nas mulheres com doença inicial. O estadiamento categorizado em grupos de tratamento evidenciou que dentre as mulheres com estádios IA1-IB1 a proporção de tratamento inadequado foi menor (29,4%) do que a de tratamento adequado, o que também ocorreu para os estádios IB2-IVA, onde a proporção de tratamento inadequado foi estatisticamente menor (48,7%) do que a de tratamento adequado. A *odds ratio* bruta para oferta de tratamento inadequado foi 2,29 (IC95% 1,39-3,79) vezes maior para as mulheres dos estádios IB2-IVA em comparação aos estádios IA1-IB1.

A razão de chances bruta das mulheres com PS 3 a 4 de receberem tratamento inadequado foi 9,39 (IC95% 3,94-22,39) vezes maior quando comparadas às mulheres com PS 0 a 2. As mulheres que não apresentaram comorbidades contidas no índice de Charlson receberam uma menor oferta de tratamento inadequado (44,8%) em comparação às mulheres com alguma comorbidade do índice de Charlson (59,0%). A razão de chances para tratamento inadequado nas mulheres com comorbidade "Charlson" foi 1,77 (IC95% 1,25-2,50) vezes maior do que nas mulheres sem comorbidade de "Charlson". Dentre as mulheres que não apresentaram comorbidade "não-Charlson", a proporção daquelas tratadas inadequadamente foi menor (43,4%) em comparação àquelas mulheres que apresentaram comorbidade "não-Charlson" (51,4%), e estas mulheres com comorbidade "não-Charlson" apresentaram uma chance 38% maior de oferta de tratamento inadequado do que as mulheres sem comorbidade (IC95% 1,02-1,87). As mulheres eutróficas e com sobrepeso/obesas apresentaram uma frequência estatisticamente menor de tratamento inadequado (45,9%; 29,7%, respectivamente) em comparação às mulheres com baixo peso, de modo que a chance de oferta de tratamento

inadequado foi 0,28 (IC95% 0,12-0,67) vezes menor em mulheres com sobrepeso/obesas do que em mulheres com baixo peso.

Tabela 4. Distribuição das características clínicas segundo inadequação do tratamento ofertado em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical num centro de referência do Rio de Janeiro (2005-2010).

<i>Variáveis</i>	Protocolo de tratamento		Total N= 709	Teste X² p-valor	OR Bruta IC 95%
	Inadequado N (%) 343(48,4%)	Adequado N (%) 363(51,6%)			
Estádio					
I	33 (32,4%)	69 (67,6%)	102	<0,001	1
II	74 (33,0%)	150 (67,0%)	224		1,03(0,63-1,70)
III	168 (56,8%)	128 (43,2%)	296		2,74 (1,71-4,41)
IVA	31 (79,5%)	8 (20,5%)	39		8,10 (3,36-19,55)
Estádio					
I-II	107 (32,8%)	219 (67,2%)	326	<0,001	1
III-IVA	199 (59,4%)	136 (40,6%)	335		2,99 (2,18-4,11)
Estádio por grupo Tratamento					
IA1-IB1	24 (29,3%)	58 (70,7%)	82	0,001	1
IB2-IVA	282 (48,7%)	297 (51,3%)	579		2,29 (1,39-3,79)
Performance status					
0-2	238 (44,4%)	298 (55,6%)	536	<0,001	1
3-4	45 (88,2%)	6 (11,8%)	51		9,39 (3,94-22,39)
Charlson *					
Sem	238 (44,8%)	293 (55,2%)	531	0,001	1
Com	105 (59,0%)	73 (41,0%)	178		1,77 (1,25-2,50)
Comorbidade **					
Não	118 (43,4%)	154 (56,6%)	272	0,038	1
Sim	224 (51,4%)	212 (48,6%)	436		1,38 (1,02-1,87)
IMC					
< 18,5	15 (60,0%)	10 (40,0%)	25	0,001	1
18,5-24,9	72 (45,9%)	85 (54,1%)	157		0,56 (0,24-1,33)
≥ 25	52 (29,7%)	123 (70,3%)	175		0,28 (0,12-0,67)
Tipo histológico					
Carcinoma epidermóide	276 (48,2%)	297 (51,8%)	573	0,898	1
Adenocarcinoma	61 (48,8%)	64 (51,2%)	125		1,03 (0,70-1,51)
Grau histológico					
1	25 (45,5%)	30 (54,5%)	55	0,348	1
2	184 (46,3%)	213 (53,7%)	397		1,04 (0,59-1,83)
3	72 (53,3%)	63 (46,7%)	135		1,37 (0,73-2,57)
Local designado para Tratamento					
INCA	272 (47,2%)	304 (52,8%)	576	0,200	1
Fora	71 (53,4%)	62 (46,6%)	133		1,28 (0,88-1,87)

*Comorbidade do Índice de Charlson; **Comorbidade que não esteja incluída no índice de Charlson

Na análise multivariada (Tabela 5) foi observado que as mulheres de 70-79 anos apresentaram uma chance de tratamento inadequado 2,66 (IC95% 1,78 a 3,99) vezes maior do

que nas mulheres de 60 a 69 anos, e para aquelas com idade ≥ 80 anos a chance de tratamento inadequado foi de 12,91 (6,01 a 27,77) vezes maior, independentemente de estágio, PS, comorbidades do índice de "Charlson" e escolaridade (ANEXO IV). As mulheres nos estádios IB2-IVA apresentaram uma razão de chances 2,09 vezes maior (IC95% 1,09 a 4,00) para tratamento inadequado em comparação às mulheres dos estádios IA1-IB1, ajustado pela idade, escolaridade e demais variáveis no modelo. Em relação ao PS, as mulheres com *performance status* 3 a 4 apresentaram uma razão de chances 8,70 (IC95% 3,27 a 23,20) vezes maior de tratamento inadequado do que as mulheres com PS 0 a 2, independentemente da escolaridade e das demais variáveis do modelo. Já as mulheres com comorbidade de "Charlson" apresentaram uma razão de chances 60% maior de tratamento inadequado comparadas às mulheres sem comorbidade de "Charlson" (IC95% 1,03 a 2,48) independente da idade, PS, estadiamento e escolaridade.

Tabela 5. Razões de chances brutas e ajustadas para inadequação do tratamento em mulheres idosas com câncer cervical atendidas em um centro de referência do Rio de Janeiro (2005-2010).

Variáveis	OR bruta (IC:95%)	OR ajustada* (IC:95%)
Idade (anos)		
60-69	1	1
70-79	2,52 (1,80-3,51)	2,66 (1,78-3,99)
≥ 80	12,76 (6,70-24,23)	12,91 (6,01-27,77)
Estadio		
1A1-1B1	1	1
1B2-IVA	2,29 (1,39-3,79)	2,09 (1,09-4,00)
PS		
0-2	1	1
3-4	9,39 (3,94-22,39)	8,70 (3,27-23,20)
Charlson		
Sem comorbidade	1	1
Com comorbidade	1,77 (1,25-2,50)	1,60 (1,03-2,48)

*Ajustado pela escolaridade e demais variáveis do modelo; -2Log-Likelihood: 625,725; R² Nagelkerke: 0,273; p-valor (Step-model): 0,094

A sobrevida livre de doença (SVLD) em 5 anos das mulheres idosas, segundo os fatores sociodemográficos e de hábitos de vida, está apresentada na Tabela 6. A SVLD em 5 anos, no conjunto das mulheres do estudo, foi de 56,6%, sem diferenças estatisticamente significativas entre os estratos etários ($p=0,149$). Não houve significância estatística nas SVLD na comparação destas mulheres entre os diferentes estratos etários pelas variáveis sociodemográficas e de hábitos de vida. Na análise do estado civil, tanto nas mulheres do grupo etário de 70 a 79 anos como nas mulheres ≥ 80 anos, aquelas que eram casadas apresentaram maior SVLD (70,3% e 75%, respectivamente) do que as mulheres viúvas (57,3% e 38,5%) e

solteiras/separadas/divorciadas (50,2% e 57,1%) ($p < 0,05$). Em relação ao etilismo, somente dentre as mulheres com 60-69 anos houve diferenças estatisticamente significativas, onde as mulheres que nunca beberam apresentaram uma SVLD estatisticamente maior (60,8%) do que as ex-etilistas (32%) e etilistas atuais (44,7%).

Tabela 6. Sobrevida livre de doença (SVLD) em 5 anos das características sociodemográficas e hábitos de vida em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).

<i>Variáveis</i>	Sobrevida livre de doença em 5 anos				Log rank <i>p</i>-valor
	SBV (%)	60-69 anos (%)	70-79 anos (%)	≥ 80 anos (%)	
	N=692	N=394 (56,9%)	N=228 (32,9%)	N=70 (10,2%)	
Geral	56,6	58,1	58,1	44,9	0,149
Estado civil					
Solteira/separada/divorciada	50,6	50,4	50,2*	57,1*	0,219
Casada	61,3	59,6	70,3	75,0	
Viúva	56,8	61,5	57,3	38,5	
Cor					
Branca	59,8	61,5	60,5	43,0	0,808
Parda	54,6	50,6	64,4	67,5	
Preta	53,3	55,9	47,6	53,6	
Renda familiar					
< 1	52,0	54,2	51,1	0,0	0,270
≥ 1	56,4	56,9	58,6	55,8	
Grau de instrução					
Analfabeta/alfabetizada	53,0	56,5	49,4	69,1	0,911
Fundamental	57,8	57,3	65,2	37,0	
Médio ou maior	60,3	65,0	75,0	33,3	
Ocupação					
Ativa	69,2	76,0	46,8	100	0,455
Pensionista-aposentada	54,1	60,7	39,8	75,0	
Do lar	62,8	53,6	63,1	45,3	
Filhos vivos					
Não	66,6	57,1	80,0	100	0,549
Sim	56,5	57,2	59,6	48,1	
Tabagismo					
Nunca	59,1	60,0	65,1	39,1	0,182
Ex-fumante	48,3	45,6	57,1	80,0	
Fumante	57,5	65,4	32,3	66,7	
Álcool					
Nunca	65,6	60,8 *	58,8	47,5	0,217
Ex-etilista	39,8	32,0	75,0	100	
Etilista	49,9	44,7	68,6	50,0	
Uso anticoncepcional					
Não	54,5	57,0	52,0	59,3	0,902
Sim	56,4	54,4	65,0	0,0	

*p-valor do log Rank dentro do estrato $\leq 0,05$

A Tabela 7 apresenta a sobrevida livre de doença em 5 anos das mulheres pelos estratos etários segundo os fatores clínicos selecionados. No geral, as mulheres que foram tratadas

inadequadamente apresentaram uma SVLD em 5 anos estatisticamente menor (39,7%) do que aquelas em que o tratamento foi adequado (63%). Dentre as mulheres submetidas ao tratamento adequado, aquelas com idade ≥ 80 anos apresentaram uma SVLD (70,9%) estatisticamente maior em relação aos demais grupos etários (63,5% tanto para as mulheres entre 60 e 69 anos como para as mulheres de 70 a 79 anos). Dentre as mulheres submetidas a tratamento inadequado, a maior SVLD observada foi de 50,3% para mulheres entre 70-79 anos, enquanto entre as mulheres com idade ≥ 80 anos foi de 38,4% e de 27,8% para mulheres entre 60 e 69 anos ($p=0,001$).

Com relação ao tipo de tratamento observou-se que as mulheres submetidas a cirurgia apresentaram uma SVLD superior (82,0%) às mulheres tratadas com radioterapia com ou sem quimioterapia (53,0%). Na comparação entre os estratos etários, as SVLD não foram estatisticamente diferentes, no entanto, dentro do grupo de mulheres de 60 a 69 anos e submetidas à cirurgia apresentaram SVLD estatisticamente maior do que às mulheres tratadas com radioterapia com ou sem quimioterapia ($p<0,05$). Os demais grupos etários não mostraram diferenças nas SVLD na comparação das categorias de tratamento.

No conjunto das mulheres tratadas, a sobrevida livre de doença, segundo o estadiamento categorizado em doença inicial (estádio I-II) e doença avançada (III-IVA) foi de 62,2% para as idosas com doença inicial contra 47,7% das mulheres com doença avançada. Na comparação entre os estratos etários, dentre as mulheres com doença inicial, a SVLD em 5 anos das mulheres entre 60 e 69 anos foi estatisticamente superior (65,0%) aos grupos de 70 a 79 anos (61,0%) e ≥ 80 anos (55,3%). Dentre as mulheres com 60 a 69 anos, a SVLD também foi estatisticamente maior entre aquelas com estádios iniciais (65%) quando comparadas às mulheres com doença avançada (48,9%) no mesmo estrato etário, o que não ocorreu dentro dos demais estratos etários. Quando se avaliou o estadiamento categorizado pela indicação do tratamento (IA1-IB1 e IB2-IVA), as mulheres na categoria IA1-IB1 (indicação de tratamento cirúrgico) apresentaram SVLD em 5 anos bem superior (78,1%) às daquelas com estágio IB2-IVA (52,9%), que tem como base do tratamento a quimiorradioterapia seguida de braquiterapia. Na comparação entre os estratos etários dentre as mulheres estadiadas como IA1-IB1, a SVLD de mulheres entre 70 e 79 anos foi estatisticamente maior (85,7%) em comparação às idosas entre 60 e 69 anos (76,6%). Por outro lado, naquelas com estágio IB2-IVA, a SVLD das mulheres entre 60 e 69 anos foi de 55,1%, enquanto nos grupos de 70 a 79 anos e ≥ 80 anos foram de 53,0% e 38,3%,

respectivamente ($p=0,001$). Dentro do grupo de mulheres com 60-69 anos, aquelas do estágio IA1-IB1 apresentaram SVLD em 5 anos estatisticamente superior (76,6%) às aquelas com estágio IB2-IVA (55,1%), assim como nas mulheres entre 70 e 79 anos, onde a SVLD das mulheres no estágio IA1-IB1 foi de 85,7% e as do estágio IB2-IVA foi 53,5% ($p<0,05$).

O *performance status*, na comparação das SVLD entre os estratos etários não mostrou significância estatística. No entanto, dentro do grupo etário de 60 e 69 anos, as mulheres com PS 0 a 2 apresentaram SVLD estatisticamente maior (56,2%) do que mulheres com PS 3 a 4 (16,7%), o que não ocorreu dentro dos demais grupos etários.

Em relação ao índice de massa corporal (IMC), foi observado no conjunto das mulheres que aquelas com sobrepeso/obesidade apresentaram uma SVLD estatisticamente maior (61,5%), seguido pelas mulheres eutróficas (55,5%) e depois pelas mulheres de baixo peso (23,3%). Na comparação entre os estratos etários, dentre as mulheres com baixo peso, a maior SVLD foi para a faixa etária ≥ 80 anos (50%), enquanto para mulheres de 60 e 69 anos foi de 25,9% e as do grupo entre 70 e 79 anos foi de 0%. Já para as mulheres eutróficas, a maior SVLD (69,8%) foi verificada naquelas com 70-79 anos, seguido pelas mulheres ≥ 80 anos (62,1%) e pelas mulheres entre 60 a 69 anos (47,1%), com significância estatística. Já as mulheres entre 60-69 anos com sobrepeso/obesidade apresentaram a maior SVLD (66,4%) do que nos demais grupos etários (70-79 anos: 55,7%; ≥ 80 anos: 50%) ($p=0,017$). Dentro do grupo de 60-69 anos, as mulheres com sobrepeso/obesidade apresentaram a maior SVLD (66%) em comparação as mulheres eutróficas (47%) e de baixo peso (25%), enquanto nos grupos 70-79 anos e ≥ 80 anos as mulheres eutróficas apresentaram a maior SVLD (69,8% e 66,5%, respectivamente) em relação às outras categorias de IMC ($p<0,05$).

Na avaliação do tipo histológico foi observado que a SVLD em 5 anos das mulheres diagnosticadas com carcinoma epidermóide (62,0%) foi superior à de mulheres com adenocarcinoma (28,5%) ($p<0,05$). As mulheres do grupo etário de 60 a 69 anos e 70 a 79 anos com carcinoma epidermóide apresentaram SVLD semelhantes (63% e 64,7%) e superiores à de mulheres ≥ 80 anos (53,5%). Nas mulheres com adenocarcinoma, as mulheres que apresentaram a maior SVLD foram as do grupo de 70 a 79 anos (32,7%), seguido das mulheres entre 60 e 69 anos (29,5%) e ≥ 80 anos (0,0%). Dentro dos grupos etários, a diferença na SVLD foi estatisticamente significativa apenas no grupo de 60-69 anos, com a SVLD das mulheres

diagnosticadas com carcinoma epidermóide sendo estatisticamente maior (63%) do que as mulheres com adenocarcinoma (29,5%).

Tabela 7. Sobrevida livre de doença (SVLD) em 5 anos das características clínicas em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).

<i>Variáveis</i>	Sobrevida livre de doença em 5 anos				Log rank p-valor
	SBV (%)	60-69 anos (%)	70-79 anos (%)	≥ 80 anos (%)	
	692	394 (56,9%)	228 (32,9%)	70 (10,2%)	
Adequação do tratamento					
Adequado	63,0 *	63,5 *	63,5	72,9	<0,001 **
Inadequado	39,7	27,8	50,3	38,4	
Tipo de tratamento^a					
Cirurgia	82,0 *	76,7 *	100	100	***
Radioterapia +/- QT	53,0	55,3	51,9	46,4	
Tempo até braquiterapia					
< 60 dias	55,4	55,7	54,4	53,0	0,635
> 60 dias	57,9	54,7	71,6	57,4	
Estádio 1					
I	72,0 *	76,1 *	74,3	55,6	***
II	57,8	60,3	55,1	57,4	
III	47,5	49,5	48,8	33,7	
IVA	50,0	0,0	100	100	
Estádio 2					
I-II	62,2 *	65,0 *	61,0	55,3	0,002 **
III-IVA	47,7	48,9	51,0	33,7	
Estádio grupo tratamento					
IA1-IB1	78,1 *	76,6 *	85,7 *	----	<0,001 **
IB2-IVA	52,9	55,1	53,5	38,3	
Performance Status					
0-2	56,2 *	56,2	57,5	56,6	0,102
3-4	16,7	0,0	26,7	0,0	
Charlson					
Sem comorbidade	62,1	59,4	54,1	44,1	0,562
Com comorbidade	55,7	50,2	71,3	53,8	
Comorbidade					
Não	60,0	52,2	62,7	32,2	0,440
Sim	59,2	63,7	55,8	55,6	
IMC					
< 18,5	23,3 *	25,9 *	0,0	50,0	0,017 **
18,5-24,9	55,5	47,1	69,8	62,5	
≥ 25	61,5	66,4	55,7	50,0	
Grau					
1	54,9	59,3	57,1	0,0	0,393
2	58,2	59,6	60,7	49,4	
3	49,5	52,5	42,8	57,1	
Tipo histológico					
CEC	62,0 *	63,0*	64,7	53,5	0,001 **
Adenocarcinoma	28,5	29,5	32,7	0,0	

<i>Variáveis</i>	Sobrevida livre de doença em 5 anos				Log rank p-valor
	SBV (%)	60-69 anos (%)	70-79 anos (%)	≥ 80 anos (%)	
	692	394 (56,9%)	228 (32,9%)	70 (10,2%)	

*p-valor do log Rank dentro do estrato $\leq 0,05$; **p-valor do teste de log Rank $\leq 0,05$ entre os estratos de idade; ***não foi possível o cálculo do p-valor do teste de log Rank; ^a nesta variável a categoria "nenhum" apresentou apenas 1 observação; (----) resultado não obtido devido ao baixo número de eventos (< 5).

A sobrevida livre de doença em 5 anos, segundo o estadiamento e a idade, está apresentada na Tabela 8. A única variável que mostrou diferença estatisticamente significativa entre os estratos de idade, tanto na doença inicial (I-II) como na doença avançada (III-IVA), foi a cor da pele. Dentro do grupo de mulheres com doença inicial, aquelas consideradas de pele branca apresentaram sobrevida livre de doença estatisticamente maior nos grupos etários de 60 a 69 anos (74,0%) e 70 a 79 anos (70,3%), em comparação às mulheres ≥ 80 anos (67,7%). O mesmo padrão de SVLD foi encontrado dentre as mulheres negras (54,2%, 46,7% e 39,1%), enquanto dentre as mulheres pardas, a maior SVLD foi o das mulheres com idade ≥ 80 anos (66,7%), e a menor em mulheres entre 70 a 79 anos (53,2%) ($p < 0,05$). Já nas mulheres com doença avançada, as mulheres brancas apresentaram SVLD maior naquelas entre 60 e 69 anos, enquanto nas mulheres ≥ 80 anos observou-se a menor SVLD (18,8%), com diferença estatisticamente significativa. As mulheres pardas com 70 a 79 anos apresentaram a maior SVLD (83,3%) em relação as mulheres ≥ 80 anos (68,6%) e de 60 a 69 anos (44,0%), enquanto dentre as mulheres negras, a maior SVLD foi observada entre as mulheres de 60 a 69 anos (57,9%), sendo menor no grupo de 70 a 79 anos (48,1%), com $p = 0,05$.

Tabela 8. Sobrevida livre de doença (SVLD) em 5 anos das características sociodemográficas e hábitos de vida segundo os estratos etários e estádios em mulheres diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010)

<i>Variáveis</i>	Sobrevida livre de doença em 5 anos							Log rank p-valor
	Estádios I-II (429)			Log rank p-valor	Estádios III-IVA (257)			
	60-69 (241)	70-79 (149)	≥ 80 (39)		60-69 (149)	70-79 (77)	≥ 80 (31)	
Geral	65,0	61,0	55,3	0,268	48,9	51,0	33,7	0,330
Estado civil								
Solteiraseparadadivorciada	62,3	45,7	50,0	0,170	33,7	57,1	66,7	0,482
Casada	58,1	73,7	----		62,7	60,0	66,7	
Viúva	69,5	65,6	58,0		50,6	44,2	0,0	
Cor de pele								
Branca	74,0	70,3	67,7	0,036 **	39,1	37,6	18,8	0,050 **
Parda	57,7	53,2	66,7		44,0	83,3	68,6	
Negra	54,2	46,7	39,1		57,9	48,1	50,0	

Variáveis	Sobrevida livre de doença em 5 anos							
	Estádios I-II (429)			Log rank <i>p</i> -valor	Estádios III-IVA (257)			Log rank <i>p</i> -valor
	60-69 (241)	70-79 (149)	≥ 80 (39)		60-69 (149)	70-79 (77)	≥ 80 (31)	
Renda								
< 1	60,5	49,2	0,0	0,560	43,2	50,0	50,0	0,269
≥ 1	61,4	63,1	59,5		51,4	47,0	46,9	
Nível de instrução								
Analfabeta-alfabetizada	60,5	46,8	77,8	0,257	52,0	57,7	41,7	0,257
Fundamental	64,8	72,4	39,4		47,7	49,0	33,3	
Médio e acima	77,8	----	50,0		40,0	0,0	0,0	
Ocupação								
Ativa	73,4	66,7	----	***	83,3	25,0	----	0,763
Pensionista-aposentada	55,0	73,8	----		75,0	0,0	0,0	
Do lar	62,0	62,0	52,3		42,5	66,4	33,9	
Filhos vivos								
Não	75,0	66,7	----	0,696	33,3	----	----	***
Sim	61,4	66,6	50,7		50,7	43,6	46,7	
Nunca	64,8	67,0	56,7	0,211	54,2	59,1	0,0	0,669
Tabagismo								
Ex-fumante	53,9	52,0	66,7		31,1	66,7	----	
Fumante	70,2	66,7	----		58,3	0,0	50,0	
Etilismo								
Nunca	67,0	61,2	55,8	0,793	52,0	52,3	37,0	***
Ex-etilista	50,0	66,7	----		0,0	----	----	
Etilista	35,6	----	----		54,5	30,0	0,0	
Uso de anticoncepcional								
Não	62,6	53,5	----	***	50,0	50,9	62,2	0,811
Sim	55,0	90,9	59,4		54,0	0,0	0,0	

* p-valor do log Rank dentro do estrato $\leq 0,05$; p-valor do teste de log Rank $\leq 0,05$ entre os estratos de idade; *** não foi possível o cálculo do p-valor do teste de log Rank; (----) resultado não obtido devido ao baixo número de eventos (< 5).

A análise do efeito das variáveis clínicas na sobrevida livre de doença, segundo a idade e estadiamento estão apresentadas na Tabela 9. As diferenças de SVLD das mulheres no grupo de doença inicial pela adequação do tratamento, entre os grupos etários, não foram estatisticamente significativas. Já nas mulheres com doença avançada, dentre aquelas que foram tratadas adequadamente, as com idade ≥ 80 anos apresentaram SVLD estatisticamente superiores (75%) a de mulheres de 70 a 79 anos (70,9%) e 60 a 69 anos (58,2%), enquanto nas que foram tratadas inadequadamente, a SVLD foi maior para as mulheres entre 70 e 79 anos (32,7%) e menor para as mulheres entre 60 e 69 anos (15,8%) ($p=0,001$). Além disso, nas mulheres com doença avançada e entre 60 a 69 anos, houve uma SVLD estatisticamente superior para as mulheres tratadas adequadamente (52,8%) em relação às mulheres submetidas a tratamento inadequado (15,8%).

Em relação ao tipo de tratamento segundo os estratos etários, as SVLD em mulheres com doença inicial foram estatisticamente distintas. Dentre as mulheres submetidas a cirurgia, o grupo

com mulheres ≥ 80 anos apresentou SVLD de 100%, em comparação com 76,6% das mulheres entre 60 e 69 anos e 0,0% das mulheres entre 70 e 79 anos. Dentre as mulheres tratadas com radioterapia com ou sem quimioterapia, a maior SVLD observada foi entre as mulheres entre 60 e 69 anos (61,5%), seguido das mulheres ≥ 80 anos (58,5%) e depois pelas mulheres entre 70 e 79 anos (52,7%). Dentro dos estratos etários com doença inicial, só houve diferença estatisticamente significativa para sobrevida livre de doença nas mulheres do grupo etário de 70 e 79 anos, onde as mulheres submetidas a cirurgia apresentaram SVLD estatisticamente inferior a de mulheres submetidas a radioterapia com ou sem quimioterapia. Nos demais estratos com doença inicial e no grupo de doença avançada, a SVLD pelo tipo de tratamento realizado não foi estatisticamente diferente.

O índice de massa corporal (IMC) não afetou estatisticamente a SVLD de mulheres com doença inicial. Entretanto, nas mulheres com doença avançada, a SVLD dentre as mulheres com baixo peso foi maior em mulheres com 70 a 79 anos (100%), assim como nas mulheres eutróficas a maior SVLD foi entre as mulheres de 70 a 79 anos (62,4%); dentre as mulheres com sobrepeso/obesas, aquelas com 60 a 69 anos apresentaram a maior SVLD (75,4%) em comparação aos demais estratos etários.

No grupo com doença inicial, a SVLD em 5 anos para as mulheres com carcinomas epidermóides foi estatisticamente maior nas mulheres do estrato ≥ 80 anos (73,1%) na comparação com os demais estratos (70-79 anos: 70,9%; 60-69 anos: 58,2%). Por outro lado, nas mulheres com adenocarcinoma, a SVLD maior foi nos estratos de 60 a 69 anos (47,4%) e 70-79 anos (47,8%) e menor nas mulheres ≥ 80 anos (0,0%). Nas mulheres com 60 a 69 anos e carcinoma epidermóide observou-se uma SVLD em 5 anos superior às mulheres com adenocarcinoma do mesmo estrato etário. Já no grupo com doença avançada, as mulheres com carcinoma epidermóide apresentaram maior SVLD no estrato etário de 70 a 79 anos (59,4%), contra 54,7% do grupo de mulheres entre 60 a 69 anos e 34,4% para mulheres ≥ 80 anos. Nas mulheres com adenocarcinoma e doença avançada, a SVLD foi superior nas mulheres ≥ 80 anos (50,0%), seguido das mulheres de 70 a 79 anos (25,0%) e de 60 a 69 anos (0,0%) ($p=0,009$). Ainda dentro do grupo das mulheres com doença avançada, as mulheres entre 60 e 69 anos com carcinoma epidermóide apresentaram SVLD estatisticamente maior do que as mulheres com adenocarcinoma ($p<0,05$).

Tabela 9. Sobrevida livre de doença (SVLD) em 5 anos das características clínicas segundo os estratos etários e estádios em mulheres diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).

Variáveis	Estádio I-II (429)				Estádio III-IVA (257)			
	60-69 (241)	70-79 (149)	≥ 80 (39)	**L-R: p- valor	60-69 (149)	70-79 (77)	≥ 80 (31)	**L-R: p- valor
Protocolo								
Adequado	66,2	60,5	75,0	0,662	58,2*	70,9	75,0	<0,001**
Inadequado	51,9	63,2	52,7		15,8	32,7	21,7	
Tipo de tratamento^a								
Cirurgia	76,6	0,0*	100	0,001**	100	100	-----	***
Radioterapia +/- QT	61,5	52,7	58,5		49,3	50,0	33,7	
Tempo até braquiterapia								
< 60 dias	51,7	56,6	85,7	0,120	60,7	52,6	0,0	0,360
≥ 60 dias	69,3	72,9	58,3		38,3	68,4	57,1	
Performance status								
0-2	61,9	60,1	55,7	***	49,4	51,2	63,6	0,421
3-4	-----	0,0	50,0		0,0	50,0	0,0	
Charlson								
Sem como	68,9	56,8	50,3	0,967	47,5	46,1	38,7	0,637
Com como	45,3	73,8	66,7		57,0	63,5	25,0	
Comorbidade								
Não	63,2	63,2	43,8	0,995	37,1	61,1	0,0	0,303
Sim	66,8	59,9	68,4		59,1	45,2	40,0	
IMC								
< 18,5	66,7	0,0	100	0,834	0,0*	100	0,0	<0,001**
18,5-24,9	58,5	72,3	64,3		31,3	62,4	60,0	
≥ 25	62,3	56,0	50,0		75,4	57,5	50,0	
Tipo histológico								
CEC	69,1*	67,0	73,1	0,014**	54,7*	59,4	34,4	0,009**
Adenoca	47,4	47,8	0,0		0,0	25,0	50,0	
Grau								
1	66,7	83,3	0,0*	0,331	50,0	0,0	100	0,765
2	68,6	61,9	80,0		47,0	56,9	23,3	
3	53,4	38,9	66,7		50,1	50,0	50,0	

* p-valor do log Rank dentro do estrato $\leq 0,05$; **p-valor do teste de log Rank $\leq 0,05$ entre os estratos de idade; *** não foi possível o cálculo do p-valor do teste de log Rank; ^a nesta variável a categoria "nenhum" apresentou apenas 1 observação; (-----) resultado não obtido devido ao baixo número de eventos (< 5).

A sobrevida global (SVG) em 5 anos no conjunto de mulheres idosas (≥ 60 anos) deste estudo foi de 37,3% (Tabela 10), variando de 26,4% entre as mulheres com idade ≥ 80 anos a 39,5% entre as mulheres de 60 a 69 anos ($p=0,024$). De acordo com esta Tabela, a ocupação foi o único fator a apresentar diferença com significância estatística na SVG, entre os estratos etários. No conjunto das mulheres, as que apresentaram maior SVG foram as mulheres do lar (40,5%), seguido das mulheres ativas (27,5%) e pensionistas-aposentadas (26,9%) ($p \leq 0,05$). Dentre as mulheres ativas, aquelas com 80 anos ou mais apresentaram SVG em 5 anos (50%) estatisticamente maior quando comparadas às mulheres idosas entre 70 e 79 anos (41,7%) e as de 60 a 69 anos (22,0%) ($p=0,042$). As mulheres do lar entre 70 e 79 anos apresentaram SVG

estatisticamente maior (42,0%), seguido pelas mulheres entre 60 e 69 anos (41,8%) e por último, as idosas com ≥ 80 anos (31,4%); enquanto nas mulheres pensionistas-aposentadas, a SVG foi maior nas mulheres de 60 a 69 anos (36,4%) e menor nas mulheres ≥ 80 anos (8,3%). Em relação aos hábitos de vida, verificou-se que, dentre as mulheres de 70-79 anos, a SVG em 5 anos dentre as fumantes (18,1%) foi estatisticamente menor do que entre as não-fumantes (40,1%) e ex-fumantes (40,6%), enquanto na comparação entre os estratos etários não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para o tabagismo.

Tabela 10. Sobrevida global (SVG) em 5 anos das características sociodemográficas e hábitos de vida segundo estratos etários em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010)

<i>Variáveis</i>	Sobrevida global em 5 anos				Log rank <i>p</i>-valor**
	Geral N=712	60-69anos 380(53,4%)	70-79anos 241(33,8%)	≥ 80 anos 91(12,8%)	
Sobrevida global	37,3	39,5	38,5	26,4	0,024
Estado civil					
Solteira/separada/divorciada	35,1	36,6	32,1	34,8	0,405
Casada	41,3	42,2	42,1	25,0	
Viúva	37,4	37,5	41,3	26,9	
Cor					
Branca	37,4	37,3	38,7	34,0	0,665
Parda	34,0	38,3	38,6	9,1	
Preta	42,9	40,7	38,4	26,3	
Renda familiar					
< 1	34,5	34,3	36,0	33,3	0,517
≥ 1	39,1	41,0	39,6	31,0	
Nível de Instrução					
Analfabeta/alfabetizada	38,1	39,5	42,3	25,0	0,333
Fundamental	37,0	39,2	33,9	32,4	
Médio ou maior	30,6	29,6	43,0	0,0	
Ocupação					
Ativa	27,3 *	22,0	41,7	50,0	0,042**
Pensionista-aposentada	26,9	36,4	24,2	8,3	
Do lar	40,5	41,8	42,0	31,4	
Filhos vivos					
Não	39,3	21,4	63,9	33,3	0,994
Sim	37,8	39,4	37,7	31,3	
Tabagismo					
Nunca	39,4	41,8	40,1*	31,1	0,062
Ex-fumante	38,0	37,7	40,6	30,0	
Fumante	28,0	33,9	18,2	11,1	
Etilismo					
Nunca	38,1	40,8	36,9	31,0	0,530
Ex-etilista	27,3	23,5	36,4	20,0	
Etilista	36,1	32,4	50,0	0,0	
Uso anticoncepcional					
Não	39,1	38,9	42,4	26,3	0,350
Sim	35,1	39,6	30,4	26,4	

* p-valor do log Rank dentro do estrato $\leq 0,05$; p-valor do teste de log Rank $\leq 0,05$ entre os estratos de idade; *** não foi possível o cálculo do p-valor do teste de log Rank

Em relação ao efeito dos fatores clínicos e de tratamento na SVG em 5 anos, não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os estratos de idade (Tabela 11). No conjunto das mulheres, aquelas em que o intervalo de tempo para braquiterapia menor do que 60 dias apresentaram SVG superior (48,6%) às mulheres com intervalo de tempo ≥ 60 dias (40,9%), com $p < 0,05$. Além disso, nas análises dentro dos estratos etários, o grupo de mulheres com 70-79 anos e doença inicial (estádios I-II) apresentaram uma SVG estatisticamente maior (41,4%), quando comparadas àquelas com doença avançada (32,8%). Além disso, o grupo de mulheres com 60-69 anos e eutróficas apresentaram SVG em 5 anos estatisticamente superior àquelas classificadas como baixo peso (37,5%) ou sobrepeso/obesidade (30,2%). Outras diferenças acentuadas, mas sem significância estatística, foram encontradas no conjunto das mulheres sem recidiva de doença que apresentaram SVG de 38,7% contra 0,0% das mulheres que recidivaram e nas mulheres com 80 anos ou mais tratadas adequadamente, cuja SVG em 5 anos foi de 41,7% contra 24,1% das que foram submetidas a tratamento inadequado ($p > 0,05$). Em relação ao tipo de tratamento, dentre as mulheres com idade ≥ 80 anos, a SVG em 5 anos para aquelas que foram submetidas à cirurgia foi maior (50,0%) do que entre aquelas submetidas à radioterapia com ou sem quimioterapia (27,3%), ainda que sem significância estatística.

Tabela 11. Sobrevida global (SVG) em 5 anos das características clínicas pelos estratos etários em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010)

<i>Variáveis</i>	Sobrevida global em 5 anos				<i>Log rank p-valor</i>
	Total (712) (%)	60-69 anos 380(53,4%) (%)	70-79 anos 241(33,8%) (%)	≥ 80 anos 91(12,8%) (%)	
Recidiva					
Não	38,7	39,7	41,7	23,1	0,641
Sim	0,0	38,2	30,4	34,6	
Protocolo de Tratamento					
Adequado	38,7	40,2	35,3	41,7	0,612
Inadequado	35,3	37,4	41,5	24,1	
Tipo de tratamento					
Nenhum	37,3	38,9	46,9	19,0	0,736
Cirurgia	38,3	32,8	47,8	50,0	
Radioterapia (+/- QT)	37,4	41,1	35,3	27,3	
Tempo até braquiterapia					
< 60 dias	48,6*	51,4	53,3	21,4	0,277
≥ 60 dias	40,9	44,1	35,4	35,0	
Estádio 1					
I	40,7	39,8	42,5	38,5*	0,221
II	39,4	42,6	40,8	21,4	
III	36,3	40,8	32,4	28,9	
IVA	30,8	30,4	35,7	0,0	

<i>Variáveis</i>	Sobrevida global em 5 anos				<i>Log rank p-valor</i>
	Total (712)	60-69 anos 380(53,4%)	70-79 anos 241(33,8%)	≥ 80 anos 91(12,8%)	
	(%)	(%)	(%)	(%)	
Estádio 2					
I-II	39,8	41,8	41,4*	26,8	0,071
III-IVA	37,8	39,4	32,8	27,7	
Estádio por grupo tratamento					
IA1-IB1	38,4	35,1	41,9	42,9	0,475
IB2-IVA	37,8	41,7	36,4	25,9	
Performance Status					
0-2	39,2	39,9	40,0	32,8	0,126
3-4	27,5	25,0	34,6	11,1	
Charlson					
Sem comorbidade	39,0	40,8	39,4	29,7	0,459
Com comorbidade	32,4	33,7	36,2	18,5	
Comorbidade					
Não	35,3	39,4	27,9	29,5	0,429
Sim	38,7	39,3	42,1	23,4	
IMC					
< 18,5	40,0	37,5*	60,0	25,0	0,247
18,5-24,9	44,4	51,4	40,4	31,6	
≥ 25	34,7	30,2	43,3	30,0	
Tipo histológico					
Carcinoma epidermóide	38,4	39,8	40,4	27,6	0,381
Adenocarcinoma	33,3	36,8	32,6	20,0	
Grau					
1	34,5	38,2	30,8	25,0	0,732
2	35,4	37,5	35,6	26,9	
3	41,2	39,7	47,9	26,7	

* p-valor do log Rank dentro do estrato $\leq 0,05$; p-valor do teste de log Rank $\leq 0,05$ entre os estratos de idade; *** não foi possível o cálculo do p-valor do teste de log Rank

O efeito das variáveis sociodemográficas e de hábitos de vida na SVG em 5 anos segundo o estadiamento e a idade estão dispostas na Tabela 12. Em relação a cor da pele, no grupo das mulheres com doença inicial e idade entre 70 e 79 anos, as mulheres negras apresentaram SVG em 5 anos (48,4%) estatisticamente maior em relação as de pele branca (46,7%) e pardas (15,8%). As mulheres com doença avançada, dentro do grupo de 70 a 79 anos e pardas apresentaram SVG em 5 anos significativamente maior (60,0%) quando comparadas às mulheres negras (28,3%) e mulheres brancas (25,8%). Observou-se ainda que no grupo de mulheres de 60 e 69 anos, aquelas com renda familiar igual ou superior a 1 salário mínimo apresentaram SVG estatisticamente maior (45,7%) comparada àquelas com menos de 1 salário mínimo (27,7%). Dentro da variável "etilismo" observou-se que as mulheres com estágio precoce e com 80 anos ou mais apresentaram uma SVG estatisticamente maior (29,4%) naquelas que nunca beberam em comparação àquelas que eram ex-etilistas e etilistas (0,0%).

Ainda dentre as mulheres com doença avançada foi observado que as mulheres de 60-69 anos apresentaram SVG estatisticamente maior para todas as categorias de tabagismo quando comparadas às outras faixas de idade (LR p -valor = 0,006).

Tabela 12. Sobrevida global (SVG) em 5 anos das características sociodemográficas e hábitos de vida segundo os estratos etários e estádios em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010).

Variáveis	Sobrevida global em 5 anos								
	Estádios I-II (458)				Log rank p-valor**	Estádios III-IVA (456)			Log rank p-valor**
	60-69	70-79	≥ 80			60-69	70-79	≥ 80	
	(249)	(157)	(52)		(251)	(145)	(60)		
	%	%	%		%	%	%		
Geral	41,8	41,9	26,8	0,279	39,4	32,8	27,7	0,062	
Estado civil									
Solteira/separada/divorciada	43,5	36,0	50,0	0,488	31,7	26,9	23,1	0,111	
Casada	45,3	52,4	0,0		41,3	25,0	40,0		
Viúva	37,1	42,4	23,1		42,4	36,1	33,3		
Cor									
Branca	37,1	46,7*	33,3	0,097	39,5	25,8*	34,8	0,775	
Parda	41,5	15,8	16,7		40,0	60,0	6,7		
Negra	49,1	48,4	12,5		33,3	28,3	44,4		
Renda									
< 1	39,2	36,4	40,0	0,964	27,7*	33,3	25,0	0,124	
≥ 1	40,8	42,2	29,6		45,7	32,1	35,7		
Nível de instrução									
Analfabeta-alfabetizada	44,6	41,7	35,0	0,148	37,7	38,1	19,2	0,929	
Fundamental	40,8	41,1	23,5		39,3	23,9	42,1		
Médio e acima	33,3	40,0	0,0		33,3	45,5	0,0		
Ocupação									
Ativa	30,0	40,0	0,0	0,157	15,8	42,9	-----	0,418	
Pensionista-aposentada	41,2	23,5	0,0		33,3	28,6	20,0		
Do lar	43,9	47,6	34,4		42,3	31,8	30,6		
Filhos vivos									
Não	25,0	40,0	33,3	0,376	33,3	75,0	-----	***	
Sim	42,2	39,6	30,0		38,0	31,9	35,3		
Tabagismo									
Nunca	42,2	39,0	30,0	0,865	43,3	34,4	35,7	0,006**	
Ex-fumante	32,4	55,6	25,0		45,9	32,1	33,3		
Fumante	48,3	33,3	0,0		20,0	13,3	16,7		
Etilismo									
Nunca	41,5	40,2	29,4*	0,882	42,2	29,3	35,3	0,740	
Ex-etilista	37,5	66,7	0,0		12,5	25,0	25,0		
Etilista	37,5	40,0	0,0		30,0	46,2	0,0		
Uso de anticoncepcional									
Não	36,4	42,6	25,0	0,209	47,6	36,0	46,2	0,092	
Sim	46,6	41,7	100		28,8	38,5	0,0		

* p-valor do log Rank dentro do estrato ≤ 0,05; p-valor do teste de log Rank ≤ 0,05 entre os estratos de idade; *** não foi possível o cálculo do p-valor do teste de log Rank

A análise do efeito das variáveis clínicas e de tratamento na SVG em 5 anos, segundo a idade e o estadiamento, estão apresentadas na Tabela 13. No grupo com doença inicial, as mulheres com idade > 80 anos apresentaram SVG estatisticamente menor em 5 anos (19,4%) do que aquelas que não recidivaram (50,0%). Com relação ao performance status, as mulheres entre 60 e 69 anos e melhor performance status (0-2) apresentaram sobrevidas maiores (45,5%) do que mulheres com PS 3 a 4 (0,0%), com significância estatística. Além disso, as mulheres de 60 a 69 anos que eram eutróficas apresentaram SVG significativamente maior (63,9%) do que as mulheres com baixo peso (50,0%) e sobrepeso/obesidade (27,6%). No estrato com doença avançada, as sobrevidas globais foram estatisticamente superiores para as mulheres entre 70 e 79 anos que não recidivaram até o final do seguimento (38,9%) em comparação às mulheres que recidivaram (20,0%) assim como nas mulheres entre 70 e 79 anos e sem comorbidade "não-Charlson", onde estas mulheres apresentaram SVG menor (16,0%) em comparação às com comorbidade não-Charlson (37,8%).

Tabela 13. Sobrevida global (SVG) em 5 anos das características clínicas segundo os estratos etários e estádios em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical em um centro de referência na cidade do Rio de Janeiro (2005-2010)

Variáveis	Sobrevida global em 5 anos							
	Estádio I-II (458)				Estádio III-IVA (456)			
	60-69	70-79	≥ 80	L-R: <i>p</i> -valor	60-69	70-79	≥ 80	L-R: <i>p</i> -valor
	249(54,3%)	157(34,2%)	52(11,5%)		251(55,0%)	145(31,8%)	60(13,2%)	
							(%)	
Recidiva								
Não	43,6	41,0	19,4*	0,723	38,7	38,9*	29,0	0,462
Sim	37,0	42,4	50,0		41,0	20,0	25,0	
Protocolo								
Adequado	39,5	39,1	28,6	0,218	43,3	25,2	60,0	0,461
Inadequado	56,7	44,7	26,5		34,9	36,5	23,8	
Tipo de tratamento								
Nenhum	40,0	40,0	28,6	0,788	44,4	44,4	16,7	**
Cirurgia	35,2	47,6	50,0		0,0	50,0	-----	
Radioterapia +/- QT	44,5	40,5	22,6		38,9	29,8	31,4	
Tempo até braquiterapia								
< 60 dias	54,1	52,0	12,5	0,349	48,5	55,6	33,3	0,448
> 60 dias	42,6	40,7	10,0		47,3	28,6	60,0	
Performance status								
0-2	45,5*	43,3	29,2	0,526	38,4	34,6	36,4	0,140
3-4	0,0	33,3	20,0		26,7	21,4	0,0	
Charlson								
Sem como	43,4	43,6	28,0	0,520	41,5	34,3	32,4	0,345
Com como	36,5	36,4	25,0		30,3	28,6	10,0	
Comorbidade								
Não	39,8	34,4	22,2	0,307	41,0	16,0*	37,5	0,554
Sim	43,8	44,3	30,4		38,6	37,8	17,4	

Variáveis	Sobrevida global em 5 anos							
	Estádio I-II (458)				Estádio III-IVA (456)			
	60-69	70-79	≥ 80	L-R: <i>p</i> -valor	60-69	70-79	≥ 80	L-R: <i>p</i> -valor
	249(54,3%)	157(34,2%)	52(11,5%)		251(55,0%)	145(31,8%)	60(13,2%)	
IMC								
< 18,5	50,0*	100	0,0	0,433	33,3	50,0	50,0	
18,5-24,9	63,9	40,0	22,2		45,5	33,6	40,0	0,468
≥ 25	27,6	48,5	33,3		35,7	34,8	25,0	
Tipo histológico								
Carcinoma epidermóide	42,3	42,0	31,0	0,543	38,0	35,7	26,7	0,937
Adenocarcinoma	42,5	38,1	16,7		42,9	22,2	50,0	
Grau								
1	58,3	22,2	33,3	0,554	28,6	50,0	20,0	0,659
2	40,0	39,7	22,7		37,1	27,2	30,0	
3	44,0	57,9	25,0		37,5	44,0	28,6	

* *p*-valor do log Rank dentro do estrato < 0,05; ** não foi possível o cálculo do *p*-valor do teste de log Rank; (----) resultado não obtido devido ao baixo número de eventos (< 5).

As curvas que comparam as SVLD dos diferentes estratos etários em função da doença inicial (estádios I-II) estão dispostas na figura 1 e apontam uma probabilidade de recorrência menor nas mulheres de 60 e 69 anos na comparação com os demais estratos etários. A SVLD das mulheres nos 3 estratos etários de acordo com a doença avançada (estádios III-IVA) estão apresentadas na figura 2. Nela se evidencia uma superposição das curvas desde o início do seguimento, revelando que o risco de recorrência na doença avançada é semelhante entre as faixas etárias. As curvas de SVG entre os estratos etários em função da doença inicial está representada na figura 3 e apontam que a SVG das mulheres com idade ≥ 80 anos foi menor do que a dos demais estratos, a despeito de não apresentar significância estatística. Já as curvas de SVG dos estratos etários segundo doença avançada permite verificar uma diferença entre elas, com a menor SVG apresentada também pelas mulheres com idade ≥ 80 anos, como nível de significância limítrofe (figura 4).

Figura 1. Curvas de Sobrevida Livre de Doença em 5 anos de mulheres com câncer cervical dos estratos etários de 60-69 anos, 70-79 anos e > 80 anos, estimadas pelo método de Kaplan-Meier, no grupo com doença inicial (estádios I-II)

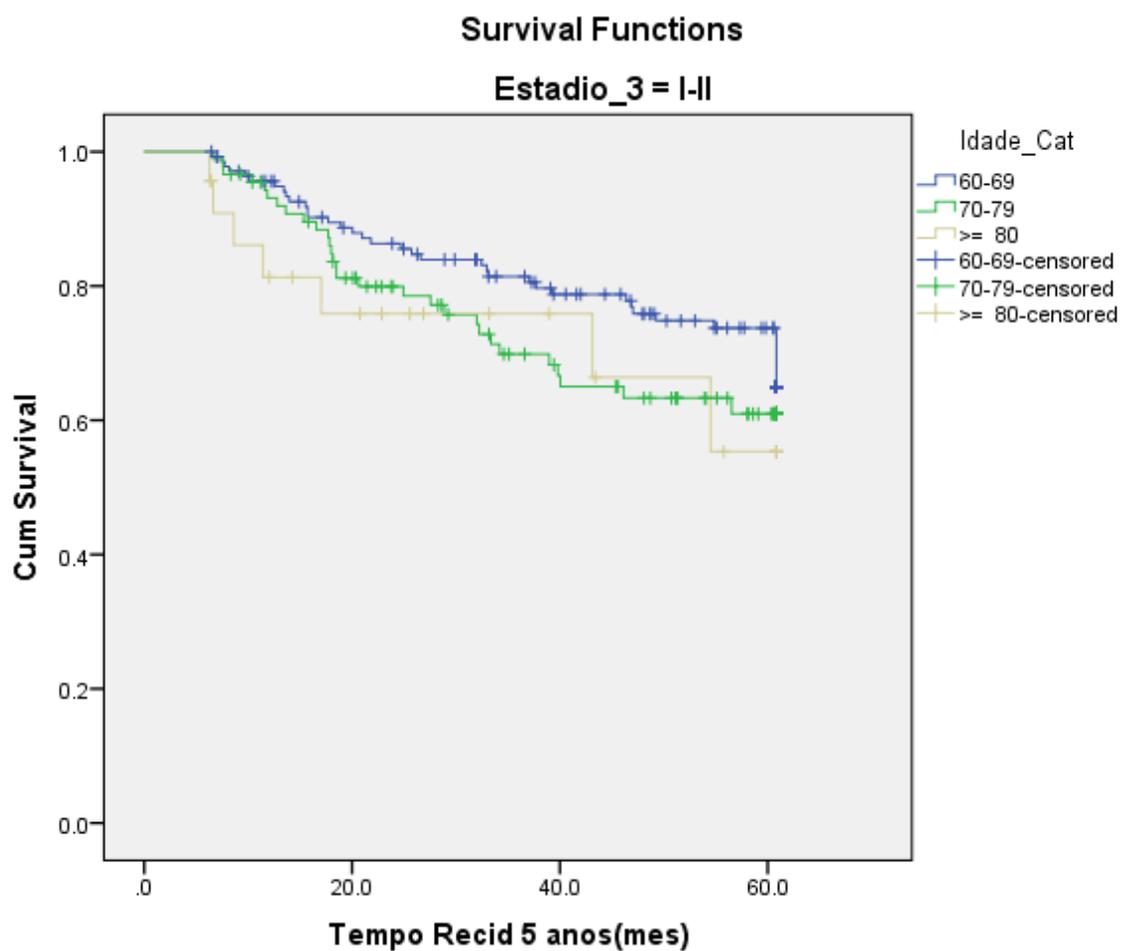


Figura 2. Curvas de Sobrevida Livre de Doença em 5 anos de mulheres com câncer cervical dos estratos etários de 60-69 anos, 70-79 anos e > 80 anos, estimadas pelo método de Kaplan-Meier, no grupo com doença avançada (estádios III-IVA)

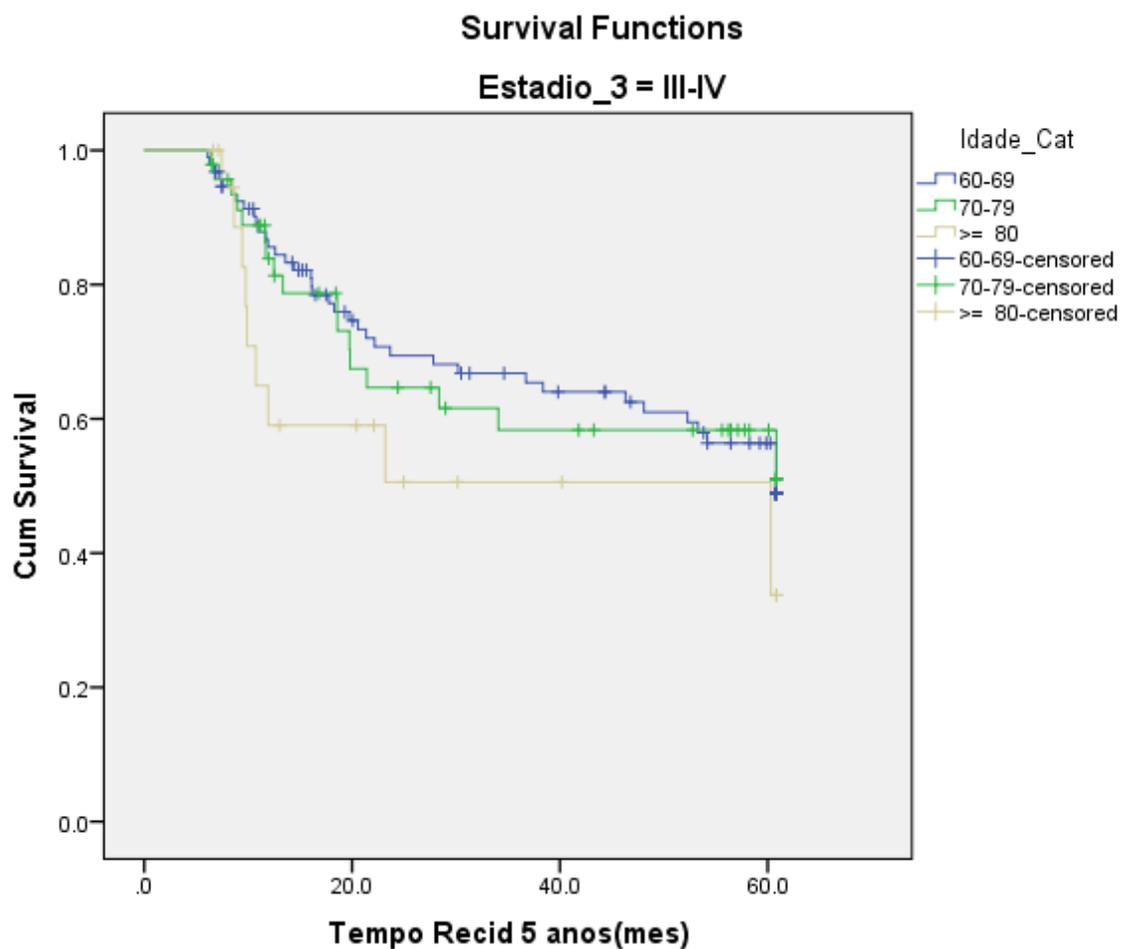


Figura 3. Curvas de Sobrevida Global em 5 anos de mulheres com câncer cervical dos estratos etários de 60-69 anos, 70-79 anos e > 80 anos, estimadas pelo método de Kaplan-Meier, no grupo com doença inicial (estádios I-II)

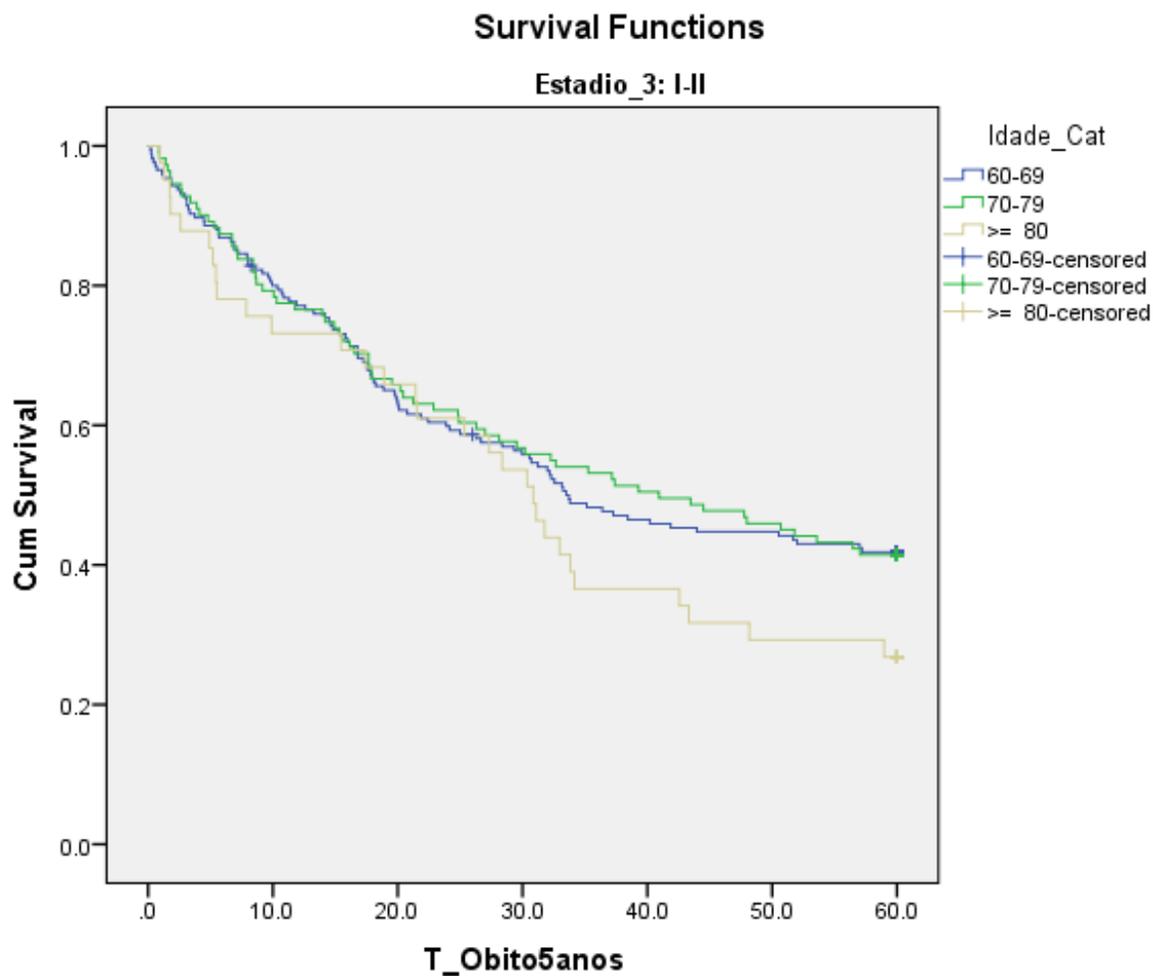
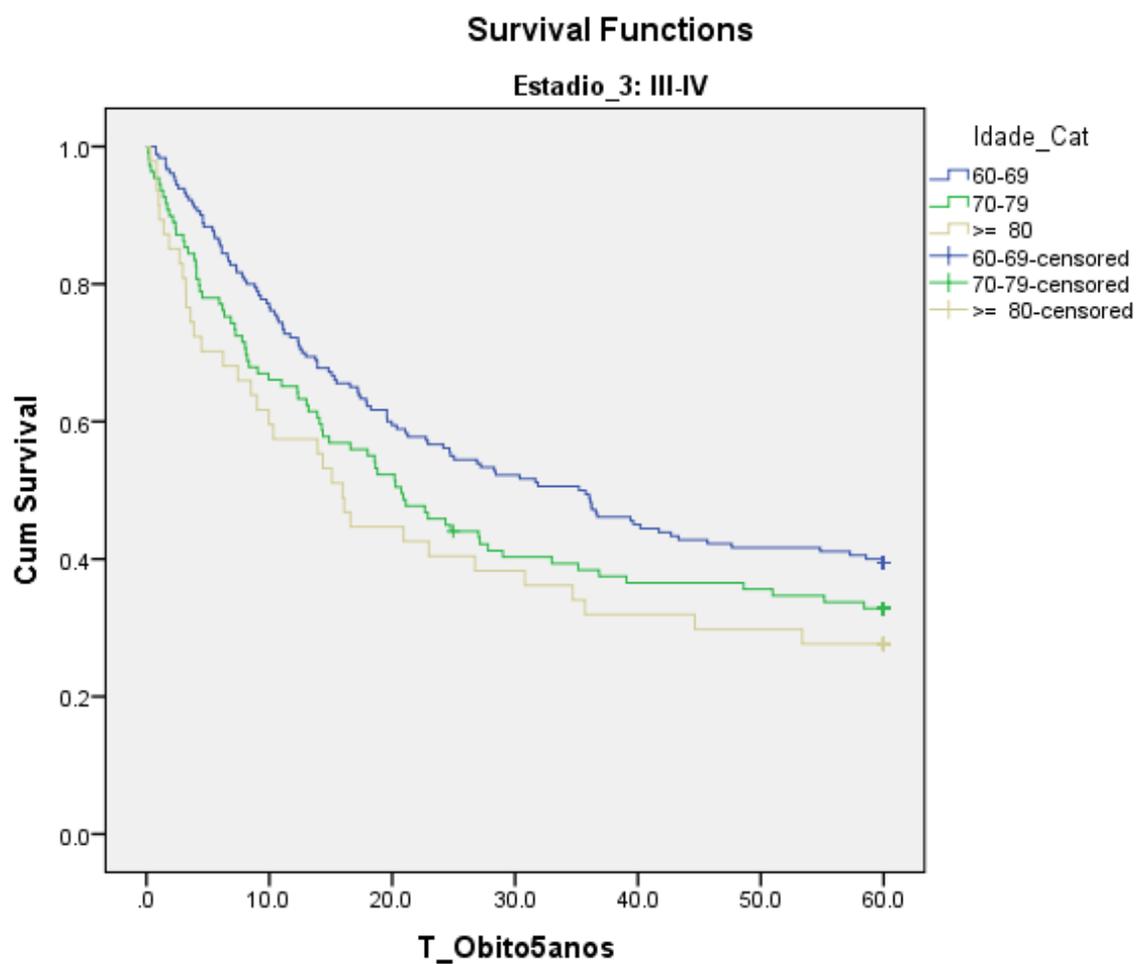


Figura 4. Curvas de Sobrevida Global em 5 anos de mulheres com câncer cervical dos estratos etários de 60-69 anos, 70-79 anos e > 80 anos, estimadas pelo método de Kaplan-Meier, no grupo com doença avançada (estádios III-IVA)



7. DISCUSSÃO:

Os padrões de cuidado em coortes hospitalares de mulheres idosas com câncer cervical e seus efeitos na sobrevida começam a ser melhor compreendidos a partir de um número crescente de estudos nas três últimas décadas, ganhando destaque em consequência do envelhecimento populacional atual, o qual se manterá nas próximas décadas, principalmente em países em desenvolvimento. O efeito da idade avançada como fator prognóstico independente só foi evidenciado em poucos estudos de coortes hospitalares (BRUN *et al.*, 2003; WRIGHT *et al.*, 2005), e até recentemente, não havia um estudo que avaliasse essa questão no Brasil (NOGUEIRA-RODRIGUES *et al.*, 2016), nem o padrão de tratamento ofertado para estas pacientes (CAIRES *et al.*, 2015). Desta forma, o presente estudo procura investigar mais detalhadamente as diferenças nos padrões de cuidado entre as mulheres idosas e quais os seus efeitos na sobrevida, diante de um cenário nacional de estágio avançado de transição demográfica (estágio III) e epidemiológica (maior mortalidade por doenças crônico-degenerativas), e com o envelhecimento marcado pela feminização (VASCONCELOS & GOMES, 2012; PRATA, 1992; MOREIRA *et al.*, 1998).

Os resultados deste estudo apontam que a população idosa (≥ 60 anos) diagnosticada com câncer cervical é uma população heterogênea quanto as suas características sociodemográficas, hábitos de vida, assim como em relação a certas características clínicas e na oferta de tratamento adequado quando observadas segundo estratos de idade distintos (60-69 anos; 70-79 anos; e ≥ 80 anos). Assim, a proporção de mulheres ≥ 80 anos submetida a um tratamento inadequado foi maior na comparação com os demais estratos etários, ao passo que o tratamento adequado foi mais comum em mulheres entre 60 e 69 anos. A distribuição desigual de tratamentos adequados pelos estratos etários já denota uma possível disparidade na oferta do tratamento em pacientes idosas. Na análise univariada entre adequação de tratamento pelos estratos etários foi observado uma razão de chances 2,52 vezes maior de tratamento inadequado nas mulheres entre 70 a 79 anos e mais de 12 vezes nas mulheres ≥ 80 anos. Uma das possíveis explicações para esses achados seria a maior frequência de comorbidades em estratos etários mais avançados, combinada uma menor indicação de tratamentos mais radicais por parte dos médicos (WRIGHT *et al.*, 2005). Outra possível razão é que mulheres com idades mais avançadas são mais prováveis de recusar qualquer forma de tratamento ou aceitar tratamentos mais agressivos (NEWCOMB *et al.*, 1993).

Embora a maioria dos estudos na população idosa não tenha avaliado a adequação do tratamento em função dos diversos estratos etários entre as mulheres idosas (BRUN *et al.*, 2003; WRIGHT *et al.*, 2005; GAO *et al.*, 2013), Goodheart *et al.* (2008) realizou um estudo de coorte histórico em um hospital universitário em Iowa (EUA) com 96 mulheres com câncer cervical, estádios I a IV, tratadas com radioterapia (com ou sem quimioterapia), com o objetivo de verificar a associação entre a idade (< 65 anos versus ≥ 65 anos) e a oferta de tratamento adequado (uso de quimioterapia) em mulheres com câncer cervical. Os autores observaram uma associação inversa e estatisticamente significativa entre a idade e a oferta de tratamento adequado (OR = 0,35; IC:95% 0,13-0,90). No entanto, Roque *et al.* (2013) realizaram um estudo de coorte retrospectivo (entre 2000 e 2010) com 303 pacientes nos estádios IB1-IIB em um centro de referência da saúde da mulher nos EUA, onde não se observou associação estatisticamente significativa entre adequação de tratamento e idade (OR = 1,89; IC:95% 0,80-4,47).

De acordo com a literatura, existe uma associação entre a menor oferta de tratamento adequado e o avanço da idade nas mulheres, e conseqüentemente, um possível efeito negativo na sobrevida. Wright *et al.* (2005) e Nogueira-Rodrigues *et al.* (2016) identificaram em seus respectivos estudos que tanto a cirurgia como a quimiorradioterapia foram mais frequentes no grupo etário mais jovem (< 70 anos), enquanto a proporção de mulheres idosas que não foram submetidas a nenhum tratamento foi maior do que as mulheres não-idosas. Em relação ao presente estudo, a frequência de mulheres ≥ 80 anos que não receberam tratamento algum foi superior aos outros estratos etários, enquanto a cirurgia foi menos frequente nas mulheres com idade ≥ 80 anos em relação aos estratos com menos idade, o que reforça a hipótese de um padrão de cuidado menor ou inferior às mulheres de estratos etários mais idosos. A distribuição de radioterapia (com ou sem quimioterapia) foi muito semelhante nas 3 faixas de idade, sugerindo que a radioterapia é um tratamento cuja indicação ocorre com igual frequência em quaisquer dos estratos examinados.

No entanto, é necessário ter cautela nas comparações entre os resultados observados na literatura, pois os estudos publicados até o momento referentes aos padrões de cuidado e de sobrevida em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical usaram diferentes pontos de corte para idade. Assim, esta realidade não permitiria uma comparação direta dos resultados de tais estudos entre si e com os achados do presente estudo, uma vez que as características de mulheres mais jovens, ou seja, abaixo de 60 anos são muito distintas em termos biológicos,

clínicos e sociodemográficos, de mulheres com 60-69 anos, 70-79 anos e ≥ 80 anos, afetando diretamente tanto o padrão de oferta de tratamento quanto a probabilidade condicional de progressão/recidiva e óbito nestes grupos etários. Desta forma, além da idade, a literatura sugere que outros fatores associados à idade também poderiam afetar a chance de indicação de tratamento inadequado na paciente idosa, tais como o nível socioeconômico, condições clínicas e tipo de tratamento ofertado (COKER, 2006; WRIGHT *et al.*, 2005; SHARMA *et al.*, 2012).

O nível socioeconômico de uma população em geral é expresso por meio de variáveis tais como cor da pele, escolaridade (nível de instrução), renda e ocupação, e independe do estrato de idade (jovem ou idoso). Sabe-se, por exemplo, que no Brasil as mulheres da população geral culturalmente reconhecidas como brancas podem apresentar uma sobrevida maior do que as mulheres que são classificadas como "não-brancas" (pardas/negras), em consequência de uma desigualdade econômica oriunda das diferenças na cor da pele no Brasil (HERINGER, 2002). Embora o presente estudo tenha observado uma maior frequência de cor da pele branca na faixa etária de 70 a 79 anos quando comparadas às mulheres de 60 a 69 anos e ≥ 80 anos, esta diferença teve significância estatística limítrofe ($p=0,062$). A razão de chances bruta para oferta de tratamento inadequado em função da cor da pele não evidenciou significância estatística para as mulheres não-brancas, tendo como referência as mulheres brancas. Wright *et al.* (2005) realizaram um estudo de coorte retrospectivo com 1385 pacientes diagnosticadas com câncer cervical, estádios I-IV, no período de 1986 a 2003, em um centro de referência oncológico nos EUA, com o objetivo de melhor caracterizar os padrões de cuidado e desfechos nas mulheres idosas ou ≥ 70 anos em comparação às mulheres < 70 anos. Os autores observaram que a distribuição de frequência da cor da pele segundo os estratos etários não apresentou diferenças estatisticamente significativas. No entanto, Kunos *et al.* (2009) conduziram um estudo de coorte histórico nos EUA, e avaliaram mulheres diagnosticadas com câncer cervical tratadas em protocolos de pesquisa do GOG, analisando o padrão de oferta de quimiorradioterapia nos estádios IIB a IVA, segundo os estratos etários < 55 anos versus ≥ 55 anos e seus efeitos na sobrevida global e livre de progressão. Os autores verificaram a chance para oferta de tratamento incompleto em mulheres afro-americanas foi 2,13 vezes maior mulheres brancas, não sendo possível explicar esta disparidade a partir de um fator relacionado ao tipo de tratamento ou toxicidade associado com o tratamento inadequado nas mulheres afro-americanas. Uma grande limitação do estudo de Kunos *et al.* (2009) é que ele apresenta um ponto de corte bastante baixo na definição de mulheres idosas (≥ 55 anos), o que acaba gerando estimativas neste estrato com

grande influência de mulheres ainda consideradas jovens pelos demais estudos de câncer cervical em mulheres idosas.

Outros três aspectos que estão relacionados entre si e têm sido associados à indicação do tratamento inadequado entre as mulheres idosas com câncer cervical são a renda familiar, a ocupação e a escolaridade. No Brasil, esses fatores estão geralmente ligados tanto à idade avançada quanto ao acesso ao diagnóstico e adequação de tratamento entre as mulheres idosas (LOUVISON *et al.*, 2008; ALMEIDA, 2015). Este grupo etário constitui uma parcela da população muitas vezes economicamente dependente de outros membros da família e a iniquidade social mesmo dentro do estrato mais pobre impõe diferenças nos níveis de dificuldades de acesso aos serviços de saúde, o que pode influenciar ainda mais o atraso no diagnóstico e tratamento (BUSS & FILHO, 2007). Já a ocupação das mulheres idosas pode ter influência não só na renda delas, como também na sua capacidade de acessar os serviços de saúde, e pode ser um dos indicadores de avaliação da reserva clínica destas pacientes, ou seja, para que as mulheres estejam em alguma atividade econômica, elas teriam uma maior capacidade funcional do que as mulheres que são "do lar" ou pensionistas-aposentadas (ROSA *et al.*, 2003; D'ORSI, *et al.* 2011). Assim, o presente estudo observou que a renda familiar igual ou superior a 1 salário-mínimo foi mais frequente em mulheres entre 70-79 anos, e isto poderia representar uma maior facilidade no acesso destas mulheres aos serviços de saúde, em comparação às idosas das outras faixas etárias. No entanto, a razão de chances mostrou um risco 1,51 vezes maior de tratamento inadequado em mulheres com renda familiar ≥ 1 salário-mínimo; este resultado pode estar confundido pela maior proporção de mulheres entre 70-79 anos e ≥ 80 anos com renda ≥ 1 salário-mínimo, onde a idade avançada teria maior influência na decisão quanto à adequação do tratamento. Além disso, houve uma frequência menor de mulheres classificadas como "do lar" e maior frequência de mulheres classificadas como "ativa" na faixa etária entre 60 e 69 anos, quando comparadas às mulheres no grupo de idade ≥ 80 anos. Assim, uma vez que existe uma maior frequência de mulheres do estrato de 60 a 69 anos que ainda possuem uma atividade laboral, provavelmente este grupo possui uma melhor reserva clínica, conferindo maior tolerância aos tratamentos recomendados, afetando positivamente a sobrevida, quando comparadas às mulheres de 70 a 79 anos e ≥ 80 anos.

A chance de mulheres pensionistas-aposentadas e mulheres do lar em serem submetidas a tratamento inadequado foi 2 vezes maior do que a chance de mulheres ativas na análise

univariada, o que pode evidenciar uma percepção da equipe de saúde de que as mulheres ativas estariam mais aptas física e psicologicamente a tratamentos mais agressivos. Uma distribuição similar também foi evidenciada por Nogueira-Rodrigues *et al.* (2016), ao avaliar o padrão de cuidado e sobrevida em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical entre 2006 e 2009, comparando os estratos etários ≥ 70 anos e < 70 anos, em um centro de referência brasileiro. Os autores observaram que a proporção de mulheres "do lar" consideradas idosas superou significativamente a de mulheres "do lar" ditas jovens, e da mesma forma, a proporção de mulheres ativas idosas foi estatisticamente inferior à de jovens.

A caracterização do nível de escolaridade da população idosa com câncer cervical também auxilia na compreensão das questões de acesso e é um possível indicador da capacidade de adesão às recomendações de tratamento (SUDORE, 2006; DANIEL, 2013). No presente estudo, a proporção de mulheres idosas analfabetas/alfabetizadas foi maior nas mulheres com idade ≥ 80 anos, enquanto a proporção de mulheres com maior grau de escolaridade foi superior nas mulheres entre 60 e 69 anos. Ou seja, além das mulheres entre 60 e 69 anos serem as mais ativas do ponto de vista laboral, elas também são mais escolarizadas do que as mulheres com 70 anos ou mais, principalmente em relação às mulheres com idade ≥ 80 anos. Do ponto de vista de capacidade de oferta e tolerância aos regimes terapêuticos estabelecidos para o câncer cervical isto poderia conferir maior sobrevida a esse estrato etário. Assim, comparadas às mulheres analfabetas-alfabetizadas, a razão de chances bruta para oferta de tratamento inadequado em mulheres com ensino fundamental foi 0,58 vezes menor, indicando que o maior nível de instrução pode influenciar favoravelmente a tomada de decisão tanto médica quanto da paciente na adequação do tratamento.

Em relação ao estado civil da coorte do presente estudo, verificou-se uma maior proporção de viúvas em mulheres com 80 anos ou mais, o que está de acordo com o fenômeno da feminização dos idosos no Brasil, que é ainda mais acentuada neste grupo etário. O efeito geracional de emancipação feminina e a legalização do divórcio em 1977 no Brasil poderiam explicar a maior frequência de mulheres solteiras/separadas/divorciadas no estrato de 60 a 69 anos. Embora comparações diretas não possam ser feitas, o estudo realizado por Nogueira-Rodrigues *et al.* (2016), também observou uma maior proporção de mulheres viúvas dentre as mulheres consideradas idosas (≥ 70 anos), enquanto a proporção de mulheres solteiras foi maior em mulheres não-idosas (< 70 anos). A razão de chances bruta para a oferta de tratamento

inadequado foi 42% menor em mulheres casadas do que a oferta para mulheres solteiras/separadas/divorciadas. Este efeito poderia estar sendo confundido pela idade, escolaridade, ocupação e comorbidades que estão associados tanto ao estado civil quanto a oferta e adesão ao tratamento adequado.

O uso de anticoncepcional oral foi outro fator estatisticamente associado ao padrão de tratamento. Desta forma, foi observada uma frequência estatisticamente maior de não-usuárias de contraceptivos orais ao longo da vida entre as mulheres com idade ≥ 80 anos (90,9%), quando comparadas àquelas entre 60-69 anos e 70-79 anos. Esta característica não foi abordada nos demais estudos de sobrevida em coortes hospitalares de câncer cervical e padrões de cuidado em mulheres idosas. No entanto, a análise do presente estudo mostrou que mulheres mais jovens dentro da população estudada incorporaram mais o hábito de uso do anticoncepcional oral em relação as mais velhas e este hábito parece estar associado a um maior risco de desenvolver câncer cervical (SMITH, 2003). Desta forma, a chance de oferta de tratamento inadequado nas mulheres com história de uso de anticoncepcional foi 46% menor do que aquelas que não usaram ACO. Esta associação, no entanto, não possui aparentemente uma explicação biológica. O confundimento da idade, no entanto, não pode ser descartado, visto que foi nas mulheres com idade de 60 a 69 anos que a proporção de uso de anticoncepcional oral foi maior e é neste estrato onde houve a menor associação a tratamento inadequado.

O tabagismo é um hábito de vida com potencial carcinogênico adotado mais frequentemente pelas mulheres após a revolução sexual ocorrida nas décadas de 60 e 70 (FOREY, 2002). No presente estudo, a proporção de mulheres com idade ≥ 80 anos que nunca fumaram superou a de mulheres entre 60 e 69 anos, enquanto a proporção de mulheres fumantes foi maior nas mulheres entre 60 e 69 anos, sugerindo que o hábito de fumar pode também ter um efeito geracional. Por outro lado, o hábito de fumar também poderia estar associado à sobrevida em função das comorbidades que ele acarreta, e no caso das mulheres idosas pode ainda existir um efeito de sobrevida seletiva uma vez que as mulheres fumantes dos estratos de 70-79 anos e ≥ 80 anos são provavelmente as sobreviventes dentro desta categoria. No entanto, o tabagismo parece não ter influenciado as decisões sobre a oferta de tratamento. Nogueira-Rodrigues *et al.* (2016) também verificaram este efeito geracional no hábito de fumar em seu estudo, onde as mulheres consideradas idosas tinham a maior proporção de não-fumantes em relação às mulheres não-idosas, sem avaliar, contudo, o efeito na sobrevida.

Apesar das associações observadas entre as características sociodemográficas e hábitos de vida e a indicação do tratamento inadequado na análise bruta, na análise múltipla apenas a idade, o estadiamento, o *performance status* e a classificação de comorbidades do índice de *Charlson* permaneceram estatisticamente significativas no modelo final. Assim, comparadas às mulheres de 60-69 anos, aquelas com idade entre 70-79 anos e ≥ 80 anos, apresentaram uma chance estatisticamente maior de receberem tratamento inadequado, independente do estadiamento, do *performance status* e da classificação de Charlson. Isso sugere que, independente das condições clínicas da paciente, o simples fato delas apresentarem idade avançada foi um fator limitante para a indicação do tratamento padrão por parte dos médicos nesta coorte estudada. Dentre os estudos que avaliaram os padrões de cuidado e sobrevida em mulheres idosas com câncer cervical, apenas dois analisaram a adequação de tratamento. O primeiro foi o estudo de Goodheart *et al.* (2008) em que os autores observaram uma associação negativa e estatisticamente significativa entre a idade e o uso de quimioterapia (considerado tratamento adequado), sendo ajustada por histologia e estágio, o que corrobora nos achados de nosso estudo. O outro de Roque *et al.* (2013) avaliou a associação entre idade, tipo histológico, estágio e escores de pontuação de comorbidade pelo índice de *Charlson* com a oferta de tratamento inadequado. Os autores observaram, na análise multivariada, que somente estadiamento foi preditor para tratamento inadequado, enquanto a idade não mostrou associação estatisticamente significativa. É importante mencionar que no estudo de Goodheart *et al.* (2008) foram incluídas mulheres com câncer cervical em estádios I a IV, semelhante à amostra do nosso estudo. Já no estudo realizado por Roque *et al.* (2013) incluiu apenas mulheres nos estádios iniciais (IB1-IIIB).

O estágio em que o câncer se encontra é o principal determinante do tipo de tratamento a ser ofertado (PETTERSON, 1995; GOSPORADOWICZ, 1998). No presente estudo foi observada maior proporção de mulheres com doença localmente avançada na faixa entre 60 e 69 anos, coincidindo com um dos estratos da distribuição bimodal desta doença (WRIGHT *et al.*, 2005), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa. Entretanto, na análise múltipla, observou-se que as mulheres que apresentaram estadiamento localmente avançado (IB2 – IVA) apresentaram uma chance 2,09 vezes maior de receberem tratamento inadequado (IC95% 1,09-4,00), quando comparadas àquelas com estádios iniciais (IA1-IB1), independentemente da idade, do PS e da classificação de *Charlson*. Semelhantemente, foi observado por Goodheart *et al.* (2008) que a oferta de tratamento adequado foi 75% menor (IC 95% 0,13-0,90) nas mulheres idosas

(≥ 70 anos) em comparação às mulheres não-idosas (< 65 anos), ou seja, a associação entre tratamento inadequado e mulheres idosas foi positiva e independente dos tipos histológicos e do estágio. No entanto, Nogueira-Rodrigues *et al.* (2016) observaram uma menor proporção de estágios IA-IB1 em mulheres não-idosas (< 70 anos) em comparação às mulheres idosas (com 70 anos ou mais), enquanto as frequências foram muito similares entre as mulheres de ambos os estratos etários (com menos de 70 anos e ≥ 70 anos) para a doença nos estágios IB2-IVB ($p < 0,001$). Se por um lado, esses achados podem sugerir uma postura conservadora por parte dos médicos em indicar o tratamento padrão às mulheres idosas, por outro lado podem indicar um temor por parte das próprias pacientes em receber o esquema de quimiorradioterapia seguida de braquiterapia, quando comparadas às pacientes em estágios iniciais (IA1-IB1), e que possuem indicação de cirurgia (WRIGHT *et al.*, 2005).

Salienta-se que os protocolos institucionais ofertados à época do estudo (2005-2010) permaneceram os mesmos praticados até a presente data, uma vez que não houve nenhuma mudança nos padrões de conduta para o câncer cervical, tanto na doença inicial quanto na doença localmente avançada. Em função disso, não é esperado que os riscos de recorrência e de óbito se modifiquem após 2010, uma vez que as rotinas hospitalares para o tratamento do câncer cervical na faixa etária estudada permaneceram os mesmos.

Outro critério fundamental para a indicação de tratamento oncológico é o *performance status* (PS) do paciente com câncer (OKEN *et al.*, 1982). No estudo atual, houve uma frequência estatisticamente maior de performance status 0 a 2 nas mulheres de 60-69 anos em relação aos demais estratos. Portanto, sabendo que quanto mais avançada a idade da mulher diagnosticada com câncer cervical, pior a reserva clínica apresentada ao início do tratamento, observou-se que comparadas às mulheres com PS 0-2, aquelas com PS 3-4 apresentaram uma chance de tratamento inadequado 9,39 vezes maior, independentemente da idade, estadiamento e comorbidades da classificação de Charlson. Brun *et al.* (2003) e Nogueira-Rodrigues *et al.* (2016) também identificaram uma frequência de *performance status* (Karnofsky < 90 e PS 2 a 4, respectivamente) estatisticamente maior de tratamento inadequado nos estratos de mulheres classificadas como idosas (≥ 65 anos e ≥ 70 anos, respectivamente). Esses achados corroboram com as indicações menos radicais de tratamento oncológico em mulheres com PS > 2 , posto que são mulheres sem condições clínicas de tolerar qualquer tratamento agressivo (ainda que

adequado ou completo), sob maior risco de óbito pelo tratamento do que pela própria doença (KARNOFSKY, 1949).

As comorbidades também são fatores que fortemente influenciam a indicação do tratamento e a sobrevida, especialmente em pacientes idosas, pois além de serem mais prevalentes nesta população, elas podem afetar a tolerância aos regimes de tratamento, e dependendo da gravidade da comorbidade, pode até ser a principal causa do óbito destas pacientes (GOODWIN *et al.*, 1996; EXTERMANN, 2000). O índice de *Charlson* foi desenvolvido como um método capaz de classificar as comorbidades que pudessem alterar o risco de óbito, para uso em estudos longitudinais (CHARLSON *et al.*, 1987). A incorporação do índice de Charlson nos estudos de pacientes com câncer, especialmente nos pacientes idosos, vem se tornando cada vez mais frequente (EXTERMANN *et al.*, 1998; BIRIM *et al.*, 2003; KOPPIE *et al.*, 2008), uma vez que se trata de um método prático de aplicação. Outros instrumentos vêm sendo também desenvolvidos com o objetivo de melhor definir o impacto dessas comorbidades, tanto na tomada de decisão terapêutica como na sobrevida dos pacientes com câncer, tais como a avaliação geriátrica abrangente (CAILLET *et al.*, 2011). No entanto, não há um método que possa ser considerado "padrão ouro" para medir as comorbidades no câncer (SARFATI, 2012). No presente estudo, as distribuições das categorias de comorbidades não incluídas na classificação de Charlson não foram estatisticamente diferentes entre os grupos etários estudados. Entretanto, a presença de comorbidade do índice de *Charlson* foi estatisticamente maior nos estratos de 70 a 79 anos e ≥ 80 anos, quando comparadas às mulheres com 60-69 anos. Assim, comparadas às mulheres sem comorbidade do índice de Charlson, as mulheres classificadas com comorbidades Charlson apresentaram uma chance de receber tratamento inadequado 60% maior, independentemente da idade, estadiamento e PS. Até o momento, somente o estudo de Roque *et al.* utilizou o índice de *Charlson* na avaliação do efeito da idade na sobrevida das mulheres idosas com câncer cervical e eles não conseguiram verificar uma oferta maior de tratamento inadequado mesmo em mulheres que alcançaram uma pontuação ≥ 3 . O presente estudo foi o primeiro a avaliar o impacto da presença de comorbidade segundo a classificação de *Charlson* tanto na doença inicial como na doença localmente avançada. Nossos achados sugerem que as mulheres de 70 a 79 anos apresentaram uma frequência de comorbidade *Charlson* significativamente maior em relação aos demais estratos etários, enquanto a ausência de quaisquer comorbidades foi maior em mulheres entre 60-69 anos, o que está de acordo com a menor prevalência de comorbidades

em idades menos avançadas em comparação as idades mais avançadas (PICCIRILLO *et al.*, 2008).

O índice de massa corporal (IMC), que reflete o estado nutricional do paciente, muitas vezes é considerado, ainda que intuitivamente, como um critério na análise de *performance status* ou mesmo como uma comorbidade. Além disso, a obesidade é um fator de risco de óbito por câncer, inclusive para câncer cervical (CALLE *et al.*, 2003). Neste presente estudo, a proporção de mulheres de baixo peso (IMC < 18,5) foi maior no estrato mais idoso (≥ 80 anos), o que pode ser consequência de uma maior dependência funcional desse estrato e/ou secundário a um maior catabolismo imposto pelo câncer cervical nestas mulheres. No entanto, a maior proporção de mulheres eutróficas também foi observada no estrato de idade ≥ 80 anos, e este resultado de certo modo se contrapõe à ideia de que essas mulheres possam ser mais desassistidas do que os outros estratos etários. O sobrepeso/obesidade foi mais frequente nas mulheres entre 60 e 69 anos, o que está de acordo com o fenômeno da transição nutricional, que se caracteriza pelo aumento de indivíduos obesos nas últimas décadas em relação a proporção de aumento de indivíduos eutróficos ou de baixo peso (FILHO & RISSIM, 2003). Infelizmente, esta análise não pôde ser comparada aos demais estudos em mulheres idosas, pois o IMC não foi uma das características avaliadas nesses estudos. Assim, na análise bruta, as mulheres com sobrepeso/obesas apresentaram uma chance 72% maior de receberem tratamento inadequado quando comparadas às mulheres de baixo peso (categoria de referência). Esta associação, no entanto, não permaneceu no modelo final, de tal modo que o IMC não foi um fator preditor para oferta de tratamento inadequado nas mulheres idosas com câncer cervical.

Até o momento, o tipo histológico não tem sido considerado como critério para indicação de tratamento dentre os principais tumores epiteliais de câncer cervical. A frequência da distribuição dos diferentes tipos histológicos dentro dos estratos etários é razão de controvérsia em muitos estudos em mulheres idosas, uma vez que revelam uma frequência maior de adenocarcinoma nas mulheres idosas e uma frequência maior de carcinoma epidermóide em mulheres mais jovens (WRIGHT *et al.*, 2005; NOGUEIRA-RODRIGUES *et al.*, 2016; GOODHEART *et al.*, 2009), enquanto em outros estudos as frequências dos tipos histológicos não se mostraram estatisticamente diferentes entre os grupos etários (IKUSHIMA *et al.*, 2007; KUNOS *et al.*, 2009). O estudo aqui apresentado não observou distribuições dos tipos histológicos (carcinoma epidermóide e adenocarcinoma) estatisticamente distintos entre as categorias de idade. A chance

de oferta de tratamento inadequado não se mostrou estatisticamente maior para as mulheres com adenocarcinoma em comparação ao carcinoma epidermóide, o que está de acordo com os protocolos de tratamento de câncer cervical, onde a oferta de tratamento não se modifica de acordo com o tipo histológico (KATANYOO *et al.*, 2012). Assim como o tipo histológico, o grau de diferenciação histológica também não direciona o tipo de tratamento a ser ofertado, nem é um fator prognóstico independente para a sobrevida das mulheres com câncer cervical (KOSARY, 1994).

Os estudos publicados até o momento referentes aos padrões de cuidados e de sobrevida em mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical usaram diferentes pontos de corte para idade, de modo que muitos estudos classificaram as mulheres idosas como 65 anos ou mais ou 70 anos ou mais (WRIGHT *et al.*, 2005; GOODHEART *et al.*, 2008), enquanto apenas um estudo classificou as idosas como aquelas com idade ≥ 60 anos (FOX *et al.*, 2008). Assim, tais estudos incluíram no grupo de comparação as mulheres jovens em idade fértil, colocando num mesmo patamar biológico mulheres muito jovens (< 25 anos) e mulheres na pós-menopausa (BRUN, 2003; WRIGHT, 2005; NOGUEIRA-RODRIGUES, 2016). Em função disto, a comparação direta de seus resultados com os achados do presente estudo poderia estar limitada em razão do peso que as características sociais e biológicas dessas mulheres poderiam conferir ao grupo de comparação considerado jovem. Da mesma forma, as categorizações de mulheres idosas em uma única categoria etária (≥ 60 anos, ≥ 65 anos, ou ≥ 70 anos) não permitiria distinguir as possíveis diferenças entre as características sociodemográficas e clínicas e seus efeitos específicos na sobrevida dos diferentes grupos de mulheres categorizadas como idosas (60-69 anos, 70 a 79 anos e ≥ 80 anos).

A maioria dos estudos que avaliaram o efeito da idade no prognóstico de mulheres idosas, estimaram a sobrevida livre de doença sem fazer a distinção do que seja progressão e recorrência de doença. Isto se deve ao fato dos estudos de intervenção em câncer cervical com doença localmente avançada não serem capazes de assegurar ao final do tratamento quimiorradioterápico se há persistência ou não de doença, uma vez que a doença não é retirada cirurgicamente. Sendo assim, a capacidade de diferenciar na recidiva do câncer cervical entre doença persistente após o término do tratamento do que seja doença não visível macroscopicamente no exame clínico ou mesmo no exame histopatológico que ocorre meses ou anos depois. Por isso, se justifica o uso de sobrevida livre de progressão no lugar de sobrevida

livre de doença, mesmo em referência às doenças que ocorrem, não sendo, portanto, uma designação exclusiva às doenças persistentes (ROSE *et al.*, 1999; MORRIS, 1999; KUNOS *et al.*, 2009). No estudo presente, as mulheres idosas com câncer cervical apresentaram uma sobrevida livre de doença em 5 anos de 56,6%, que é um valor inferior aos da SVLD em mulheres idosas americanas (≥ 70 anos) e de idosas japonesas (≥ 80 anos) (WRIGHT *et al.*, 2005; HATA *et al.*, 2014), sendo que nestes estudos o conceito de SVLD incluía tanto a doença em progressão quanto a doença que recorria. Desta forma, o risco de recidiva (ou recorrência) não se assemelha ao de países desenvolvidos, porém com a ressalva de que alguns estudos nesses países agruparam mulheres com idades muito díspares no estrato considerado jovem comparando à categoria de idosos que, por sua vez, tinham um número amostral baixo (BRUN *et al.*, 2003; WRIGHT *et al.*, 2005; MAGNÉ *et al.*, 2009).

É importante salientar que a SVLD do presente estudo não envolveu a análise de doença persistente (ou seja, a doença que ainda permanece presente ao final do tratamento ao exame clínico e/ou exame cito/histopatológico), nem de doença que tenha entrado em atividade na pelve ou fora dela em um período inferior a 6 meses (doença resistente). O intervalo de tempo adotado para definição de recorrência foi de 6 meses, pois o hospital onde ocorreu o recrutamento das pacientes não estabelece uma rotina de seguimento padrão para todas as mulheres com esta neoplasia, fazendo com que a avaliação de resposta ao tratamento só ocorra após a realização da braquiterapia. Assim, não é raro observar que o período de tempo entre o término da braquiterapia e a primeira consulta de avaliação de resposta ao tratamento dentro desta unidade de saúde sofra variações de paciente para paciente.

A SVLD não se mostrou estatisticamente diferente entre os estratos de idade analisados em nosso estudo. Apesar de terem avaliado a sobrevida livre de progressão em 5 anos em mulheres com câncer cervical submetidas a quimiorradioterapia, Kunos *et al.* (2009) e Gao *et al.* (2013) de também não encontraram resultados estatisticamente diferentes entre os grupos etários que avaliaram este desfecho (< 55 anos e ≥ 55 anos; < 65 anos e ≥ 65 anos, respectivamente). Por outro lado, Wright *et al.* (2005), ao avaliarem os fatores associados à recorrência/persistência de doença em mulheres idosas com câncer cervical, observaram na análise univariada que as mulheres idosas (≥ 70 anos) apresentaram um risco de persistência/recorrência de doença 57% maior do que as mulheres não-idosas (IC95% 1,24-

2,00). No entanto, após o ajuste para estágio, histologia e tratamento, não foi observada associação estatisticamente significativa entre doença persistente/recorrente e idade.

Um resultado observado neste estudo bastante consistente com a literatura é o relativo ao padrão de cuidado ofertado às pacientes idosas e seu efeito na sobrevida. Assim, as mulheres que receberam tratamento inadequado (ou seja, os tratamentos ofertados às mulheres idosas que não seguiram as recomendações já definidas em estudos randomizados para o devido estágio) apresentaram uma SVLD estatisticamente menor do que as idosas tratadas adequadamente (39,7% versus 63%; LR $p < 0,05$). Essas diferenças permaneceram estatisticamente significativas quando avaliadas entre os estratos etários (LR $p < 0,05$). Desta forma, as mulheres que mais se beneficiaram do tratamento adequado com menor risco de recorrência foram aquelas com idade ≥ 80 anos (em relação aos demais estratos etários), sugerindo que o benefício do controle de doença perdura com o avanço da idade. Hata *et al.* (2014) avaliaram 30 mulheres com 80 anos ou mais em um estudo de coorte retrospectivo no período de 1995 a 2012 submetidas a radioterapia e observaram uma SVLD de 69%, um valor mais elevado que o encontrado nas mulheres com idade ≥ 80 anos em nosso estudo, mas que permitiram aos autores concluir que a radioterapia é um tratamento viável e adequado mesmo neste grupo de idosas (≥ 80 anos).

Nenhuma das variáveis sociodemográficas e de hábitos de vida mostrou diferença estatisticamente significativa na SVLD em 5 anos entre os estratos etários, mas foram observados efeitos do consumo de álcool e do estado conjugal nas SVLD, dentro dos grupos etários. Assim, dentre as mulheres do estrato de 60-69 anos, aquelas que nunca beberam apresentaram SVLD estatisticamente maior em comparação às ex-etilistas e etilistas, o que indica um efeito deletério do álcool na recorrência de doença neste estrato etário.

Nas mulheres entre 70 e 79 anos, as que eram casadas apresentaram uma menor probabilidade de recorrência de doença do que as viúvas e solteiras/separadas/divorciadas, com o mesmo ocorrendo dentre as mulheres com idade ≥ 80 anos, onde as casadas também apresentaram SVLD superiores às demais categorias de estado civil ($p < 0,05$). Esses resultados poderiam ser explicados pelo fato de que as mulheres casadas apresentaram maior frequência de tratamento adequado quando comparadas às solteiras/separadas/divorciadas. Esta hipótese poderia ser sustentada pela observação de uma maior SVLD entre as mulheres que receberam

tratamento adequado, quando comparadas àquelas que receberam tratamento inadequado. Esta diferença foi estatisticamente significativa na avaliação global e no estrato de 60-69 anos, onde foi observado também maior frequência de mulheres casadas, mas sem significância estatística nos estratos de idade mais avançados, muito provavelmente em função do pequeno tamanho amostral e da menor frequência de mulheres casadas nesses estratos de idade mais avançada. Entretanto, não foi observado na literatura estudos que avaliassem o efeito das variáveis sociodemográficas e de hábitos de vida na sobrevida livre de doença em mulheres idosas para fins de comparação.

Quando se avaliou cada um dos tipos de tratamento implementado, observou-se que o tipo de tratamento parece não ter influenciado o risco de recorrência de doença nos estratos etários estudados. No geral, a SVLD em 5 anos foi estatisticamente maior em mulheres submetidas a cirurgia do que naquelas submetidas à quimiorradioterapia (82% vs 53%, LR $p < 0,05$), assim como entre as mulheres de 60-69 anos. Embora tenha sido observado o mesmo padrão de SVLD para os grupos etários mais idosos, essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Isto poderia ser explicado pelo fato de que mulheres que são submetidas à cirurgia, geralmente, apresentam estádios iniciais da doença, o que por si só já poderia conferir um melhor prognóstico quando comparadas às mulheres que recebem quimiorradiação, que é indicado para as que apresentam doença avançada. Além disso, a quimiorradioterapia efetuada nos centros de referência no Brasil muitas vezes não atende aos critérios estabelecidos na literatura, seja pela demora na realização da braquiterapia, seja porque é comum a oferta de um menor número de ciclos de quimioterapia às pacientes idosas, ainda que não haja uma contraindicação formal (disfunção renal, alteração auditiva ou neuropatia periférica prévias e *performance status* comprometido) para essa decisão (CAIRES *et al.*, 2015; NOGUEIRA-RODRIGUES, 2016). Enquanto a literatura define que o tempo máximo entre o início e término de todo o tratamento quimiorradioterápico deva ocorrer num tempo máximo de até 56 dias (GRINSKY *et al.*, 1993; PEREZ *et al.*, 1995; CHEN *et al.*, 2003), a maioria das mulheres que receberam quimiorradiação neste estudo atual levaram mais de 60 dias (59,8%) somente entre o término da teleterapia e início da braquiterapia. Muito provavelmente, em função disso, não se observou um maior controle de doença entre as mulheres com um intervalo de tempo < 60 dias para realização de braquiterapia comparadas às mulheres com intervalo de tempo ≥ 60 dias, em nenhum dos estratos etários. Uma explicação plausível para esses achados seria o fato de que o ponto de corte de 60 dias seria muito amplo ao se comparar com os tempos de tratamento recomendados

pelos estudos randomizados com quimiorradioterapia na doença localmente avançada (KEYS *et al.*, 1999; WHITNEY *et al.*, 1999; SONG *et al.*, 2013), independente da faixa etária.

No geral, as mulheres idosas nos estádios iniciais de doença (IA1-IB1) apresentaram uma SVLD em 5 anos maior (78,1%) do que as mulheres nos estádios localmente avançados (estádios IB2-IVA), que foi de 47,7% ($p < 0,05$). Nas mulheres com doença inicial, aquelas que receberam tratamento adequado apresentaram maior SVLD em todos os estratos etários. Já nas mulheres com doença avançada, os estratos de 60 a 69 anos e 70-79 anos apresentaram SVLD semelhantes e maiores do que as mulheres do grupo etário de 80 anos ou mais, provavelmente em função de uma menor oferta de tratamento adequado às octogenárias, como visto na adequação de tratamento segundo os estratos etários.

O *performance status*, as comorbidades ("Charlson" e "não-Charlson") e grau de diferenciação histológica parecem não ter afetado a SVLD em 5 anos na comparação entre os estratos etários. Embora o tratamento inadequado tenha sido mais frequente em mulheres com comorbidades tanto "Charlson" como "não-Charlson", isto não se traduziu em diferenças na SVLD nas mulheres idosas estudadas. A SVLD segundo as comorbidades (índice de Charlson ou não) em mulheres idosas com câncer cervical não foi avaliada nos demais estudos que abordaram os padrões de cuidado e sobrevida em mulheres idosas com câncer cervical (WRIGHT *et al.*, 2005; GAO *et al.*, 2013). Assim, há uma dificuldade real em se comparar o efeito das comorbidades na oferta de tratamento e se este padrão teria ocorrido apenas nesta amostra de estudo ou se é algo que se repete em diferentes lugares.

Em relação ao índice de massa corporal foi observada menor SVLD em mulheres de baixo peso do que nas mulheres eutróficas ou no grupo de sobrepeso/obesas. Estas diferenças se mantiveram estatisticamente significativas quando avaliado o efeito entre os grupos etários (LR $p = 0,017$). Esses achados se devem, muito provavelmente, ao fato de que a frequência de oferta de tratamento inadequado é maior nas mulheres de baixo peso. Outro resultado interessante é que o IMC mostrou um efeito na SVLD segundo o estrato etário em mulheres com doença avançada ($p < 0,001$). Os resultados revelam que as mulheres com baixo peso apresentaram pior SVLD em mulheres de 60-69 anos e ≥ 80 anos e assim, entre as mulheres de 60-69 anos, aquelas com sobrepeso/obesidade apresentaram melhor SVLD do que as demais categorias de IMC. Isto pode ser resultado do confundimento da menor oferta de tratamento adequado

(quimiorradioterapia) às mulheres com baixo peso e doença avançada. Na literatura pesquisada não há uma análise entre nível nutricional e recorrência de doença, ajustada pela idade e nível de acometimento de doença. O estudo de Caires *et al.* (2015) foi o único que utilizou o IMC como uma das características clínicas para descrever sua amostra, mas não avaliou o risco de recorrência segundo o IMC. Os autores apenas descreveram a partir de uma análise retrospectiva de 75 mulheres idosas (≥ 65 anos), entre 2008 e 2012, em um centro de referência oncológica em São Paulo (Brasil), que houve um percentual maior de mulheres eutróficas (69,3%) dentro deste grupo de mulheres idosas. Ainda segundo os autores, este resultado, aliado aos demais aspectos favoráveis, como maior prevalência de bom *performance status*, permitiria que o tratamento adequado (quimiorradioterapia) fosse aplicado integralmente, e conseqüentemente, reduziria o risco de recorrência de acordo com os estudos do NCI de 1999 (ROSE *et al.*, 1999; PETERS *et al.*, 1999; WHITNEY *et al.*, 1999; MORRIS *et al.*, 1999; KEYS *et al.*, 1999).

Outro achado interessante é que as mulheres com carcinoma epidermóide apresentaram uma SVLD estatisticamente maior do que as mulheres com adenocarcinoma, tanto na avaliação geral quanto entre os estratos etários (LR $p= 0,001$). Na comparação entre os estratos etários, observou-se que dentre as mulheres com adenocarcinoma, aquelas no grupo etário de ≥ 80 anos apresentaram a pior SVLD em 5 anos. O estudo que abordou o efeito da idade segundo o tipo histológico na SVLD foi o de Lindegaard *et al.* (2000), que analisou 114 mulheres (≥ 70 anos) com câncer cervical estádios I-IVA, entre 1987 e 1996, atendidas pelo serviço de oncologia da Universidade de Copenhague, tratadas com radioterapia e braquiterapia. Na análise univariada os autores verificaram que as mulheres com carcinoma epidermóide tinham um risco de recorrência 7% menor do que as mulheres com adenocarcinoma, porém este risco não se manteve na análise multivariada. Outros estudos em mulheres com câncer cervical, sem estratificar inicialmente pela idade, apontaram que o maior risco de recorrência naquelas com adenocarcinoma em comparação àquelas com carcinoma epidermóide (LEE *et al.*, 2011; HUANG *et al.*, 2011), entretanto essa observação em mulheres idosas ainda carece de maior avaliação.

Embora na análise sem estratificação por estágio a cor da pele não tenha mostrado efeito na SVLD, o presente estudo revelou que no estrato de estadiamento precoce (I-II), as mulheres com cor da pele branca apresentaram SVLD estatisticamente maior quando comparadas às mulheres pardas e negras, sendo que aquelas com idade ≥ 80 anos e classificadas como negras apresentaram a menor SVLD (39,1%), enquanto as mulheres brancas de 60-69 anos

apresentaram a maior SVLD (74%). Já no estrato de estadiamento avançado (III-IVA), as mulheres com cor da pele parda e negra apresentaram maior SVLD do que as mulheres brancas, em todos os estratos etários. Esses achados sugerem que o efeito da cor da pele observado na análise bruta poderia estar sendo confundido pelo estadiamento. A hipótese mais provável é de que a cor da pele dessas mulheres sofra o confundimento de outras variáveis, principalmente da adequação de tratamento e de outras variáveis socioeconômicas. O único estudo a ter enfatizado a cor da pele/etnia em relação as mulheres idosas com câncer cervical foi o estudo de Kunos *et al.* (2009) que demonstrou uma disparidade na proporção de adequação de tratamento entre as mulheres afro-americanas em comparação às mulheres brancas, mas sem avaliar especificamente o efeito desta disparidade no risco de recorrência de doença.

Em relação à adequação do protocolo de tratamento, observou-se que dentre as mulheres com estadiamento avançado, aquelas que receberam o protocolo adequado apresentaram melhor SVLD em todos os grupos etários. No entanto, aquelas que receberam tratamento inadequado, o grupo etário mais jovem (60-69 anos) apresentou pior SVLD (15,8%), quando comparado aos demais grupos etários (LR $p < 0,001$). Este resultado é surpreendente, uma vez que as mulheres desta faixa etária apresentaram maior frequência de tratamento adequado em comparação às demais faixas etárias. Uma das possíveis explicações seria de que a maior recorrência de doença neste estrato etário esteja sofrendo o confundimento de outras, tais como intervalo entre o término da radioterapia e início da braquiterapia de tempo ≥ 60 dias. Outra razão seria a existência de algum fator biológico intrínseco a este grupo que confira menor capacidade de controle de doença em relação aos demais estratos. Este fator biológico, no entanto, não está ligado a uma frequência maior de comorbidade (Charlson ou não) e nem a uma maior proporção de PS 3-4, visto que o grupo de 60 a 69 anos apresentou a menor frequência em ambas as variáveis na comparação com os demais estratos.

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas na SVLD segundo idade entre as mulheres com estadiamento precoce (I-II), e foi observado que as mulheres deste estrato submetidas à cirurgia apresentaram maior SVLD nos grupos etários de 60-69 anos e de ≥ 80 anos. Já as mulheres com 70 a 79 anos e tratadas com cirurgia apresentaram pior SVLD, quando comparadas àquelas submetidas à quimiorradiação. Esses resultados poderiam ser explicados pelo fato de que há uma resistência por parte dos médicos em submeterem mulheres idosas à cirurgia, mesmo que essas tenham indicação clínica para tal procedimento. Tais resultados são

corroborados com os achados dos estudos de Wright *et al.* (2005) e de Nogueira-Rodrigues *et al.* (2016), nos quais foi observado que uma parcela considerável das idosas com doença inicial foram tratadas mais frequentemente com radioterapia do que com cirurgia.

O tipo histológico foi outro fator que apresentou um efeito estatisticamente significativo nas SVLD entre os estratos etários, independente do estadiamento. Logo, dentre as mulheres com doença inicial, aquelas diagnosticadas com adenocarcinoma apresentaram pior SVLD quando comparadas àquelas com carcinoma epidermóide, sendo que seu efeito mais acentuado ocorreu naquelas com idade ≥ 80 anos (LR $p=0,0014$). No grupo de mulheres com doença avançada, aquelas com adenocarcinoma também apresentaram um risco de recorrência maior quando comparadas às mulheres com carcinoma epidermóide. Por outro lado, neste estrato, as mulheres com adenocarcinoma que apresentaram a pior SVLD foram aquelas da faixa etária de 60-69 anos. Dentre as mulheres com carcinoma epidermóide e doença avançada, aquelas pertencentes ao grupo etário de ≥ 80 anos apresentaram a maior probabilidade de recorrência. A pior SVLD em mulheres idosas com adenocarcinoma em relação as mulheres com carcinoma epidermóide já havia sido apresentada anteriormente e se manteve agora no ajuste pelo nível de acometimento de doença.

Vários estudos têm buscado definir o papel prognóstico dos tipos histológicos de câncer cervical, e ainda não há consenso sobre este papel. Alguns estudos de coorte retrospectivo com doença inicial (IB a IIA) já revelaram uma pior sobrevida livre de doença e sobrevida global para mulheres com adenocarcinoma na comparação com carcinoma epidermóide (NAKANISHI *et al.*, 2000; LEE *et al.*, 2011; GIEN *et al.*, 2010), de acordo, então, com os resultados encontrados no presente estudo. Estes achados se justificariam por uma maior incidência de metástases linfonodais e maiores taxas de falhas à distância nos adenocarcinomas. O risco de recorrência parece, também, ser maior nas mulheres com adenocarcinoma e doença localmente avançada (IIB a IVA) (GALIC *et al.*, 2012), também corroborando com os achados deste atual estudo. Entretanto, nos estudos que avaliaram o risco de recorrência em mulheres idosas, o tipo histológico não foi um fator prognóstico independente, o que pode ser devido a comparação de grupos etários muito abrangentes com um único ponto de corte (≥ 65 anos ou ≥ 70 anos) (LINDEGAARD *et al.*, 2000; WRIGHT *et al.*, 2005; KUNOS *et al.*, 2009; MAGNÉ *et al.*, 2009; WU *et al.*, 2011; GAO *et al.*, 2013; HATA *et al.*, 2014).

As discussões na literatura em torno da indicação do tratamento padrão para as mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical apresentam uma clara preocupação com a sobrevida global e câncer-específica dessas mulheres, mais do que a sobrevida livre de doença propriamente dita. No entanto, há variações na literatura relativas à SVG em 5 anos entre as mulheres idosas (LINDEGAARD *et al.*, 2000; BRUN *et al.*, 2003; WRIGHT *et al.*, 2005; IKUSHIMA *et al.*, 2007; GOODHEART *et al.*, 2007; KUNOS *et al.*, 2009; MAGNÉ *et al.*, 2009; WU *et al.*, 2011; GAO *et al.*, 2013; HATA *et al.*, 2014; NOUEIRA-RODRIGUES *et al.*, 2016) e isto decorre de análises de estádios, estratos etários e períodos de análise distintos. No presente estudo, a sobrevida global em 5 anos entre as mulheres com idade ≥ 60 anos foi de 37,3%, sendo estatisticamente maior para as mulheres entre 60 e 69 anos (39,5%) e menor para aquelas com idade ≥ 80 anos (26,4%). Wright *et al.* (2005), na avaliação de mulheres americanas com câncer cervical, observaram uma SVG em 5 anos para o grupo de idosas (≥ 70 anos) de aproximadamente 40%, valor próximo ao encontrado em nossa análise (37,3%). Gao *et al.* (2013) também não verificaram diferenças estatisticamente significativas na SVG entre o grupo de idosas (≥ 65 anos) e não-idosas (< 65 anos), embora comparações diretas sejam limitadas pelo tempo de seguimento (3 anos) e pelo critério de classificação de idosas (65 anos) adotado nesse estudo.

As possíveis explicações para a maior parte dos estudos em mulheres idosas com câncer cervical não terem observado diferenças na sobrevida global na comparação com as mulheres não-idosas são várias. Uma delas é o pequeno tamanho amostral total, e principalmente, o tamanho amostral no grupo etário idoso, o que dificulta metodologicamente encontrar diferenças estatisticamente significativas (BOUCHARDY *et al.*, 2007). Além disso, alguns estudos tiveram longos períodos de recrutamento, o que os torna suscetíveis a uma heterogeneidade nas condutas adotadas, o que pode superestimar ou subestimar os efeitos de sobrevida se não for um fenômeno que ocorra de modo proporcional entre os estratos etários. Ademais, os pontos de corte adotados entre os estudos variaram de 55 a 75 anos, o que dificultou a comparação de seus resultados. No entanto, a inclusão de mulheres com perfil biológico muito mais jovem no grupo classificado como não-idosas, poderia ser mais um fator que explicaria o efeito da idade na sobrevida global de mulheres idosas com câncer cervical observada em outros estudos (BRUN *et al.*, 2003; WRIGHT *et al.*, 2005)

As divergências observadas na literatura referentes à SVG em 5 anos no grupo de mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical podem sofrer o efeito da distribuição dos

fatores sociodemográficos, clínicos e terapêuticos que precisam ser destacados. Embora a maioria dos estudos não tenha avaliado o efeito das variáveis sociodemográficas na SVG em 5 anos, o presente estudo observou que as mulheres com ocupação classificada como "do lar" apresentaram uma SVG estatisticamente maior quando comparadas às mulheres ativas e aposentadas. Já na comparação entre os grupos etários, foi observado que as mulheres classificadas como "ativas" apresentaram elevada SVG nos grupos etários de 70-79 anos (41,7%) e de ≥ 80 anos (50%). Nesses dois últimos grupos etários, as mulheres que eram pensionistas/aposentadas apresentaram a pior SVG. Esses resultados sugerem que algum tipo de atividade laboral mantido na idade mais avançada poderia conferir a essas mulheres um ganho na sobrevida em relação aos demais estratos. Já a menor sobrevida observada entre as mulheres pensionistas-aposentadas poderia ser reflexo da inatividade destas mulheres, secundária a condições clínicas ou comorbidades que podem limitar a oferta de tratamento adequado.

Na avaliação do efeito das características clínicas e de tratamento, foi observado que nem a recidiva nem a oferta de tratamento inadequado mostraram diferenças estatisticamente significativas na SVG em 5 anos na população de estudo. Neste caso, as mulheres com recidiva de doença ou que foram tratadas inadequadamente podem ter sofrido o risco competitivo do óbito por outras causas ou pelo fato de que a recidiva e adequação de tratamento estivessem confundidas pelas demais variáveis de estudo dificultando assim a observação de diferenças na SVG. De modo geral, dentre as características clínicas avaliadas, apenas o estágio e o IMC mostraram algum efeito na SVG em 5 anos no presente estudo. Deste modo, dentre as mulheres com 70-79 anos, aquelas que foram diagnosticadas em estágio III-IVA apresentaram uma sobrevida global estatisticamente menor do que aquelas em estágio inicial (I-II), o que está de acordo com a literatura que estabelece o estágio avançado como um fator de mau prognóstico na sobrevida global em mulheres com câncer cervical (GIEN *et al.*, 2010). No entanto, essas diferenças não foram observadas nos demais grupos etários, o que pode ser explicado pela melhor oferta de tratamento adequado para o estrato etário de 60 a 69 anos, enquanto a sobrevida seletiva pode ter afetado o desempenho de mulheres com idade ≥ 80 anos na sobrevida global, independentemente do nível de acometimento da doença. Além disso, embora as mulheres com idade ≥ 80 anos tenham apresentado pior SVG em 5 anos quando comparadas às mulheres menos idosas (60-69 e 70-79 anos) para ambas categorias de estágio, as diferenças entre os estratos apresentaram significância estatística limítrofe ($p=0,071$), seja pelo pequeno tamanho de amostra de mulheres no grupo de ≥ 80 anos ou pela maior frequência de riscos

competitivos de outras causas de óbito neste estrato etário mais avançado. Wright *et al.* (2005) observaram que as mulheres com câncer cervical em estágio avançado (estádios III e IV) apresentaram um risco de óbito doença-específica 4,91 vezes maior do que mulheres no estágio IA (IC 95% 1,48-16,31), após apontar que a idade avançada (≥ 70 anos) possuía um efeito independente, tanto no risco de óbito geral (HR = 2,13; IC 95% 1,51-3,01) como no óbito doença-específica (HR=1,61; IC 95% 1,05-2,49). O mesmo padrão foi visto por Goodheart *et al.*, em que as mulheres com câncer cervical nos estádios III possuíam um risco de óbito doença-específica 3 vezes maior do que as mulheres no estágio I (IC95% 1,06-10,82).

No que se refere ao IMC, foi observado que dentre as mulheres na categoria etária de 60-69 anos, aquelas que apresentavam baixo peso e aquelas com sobrepeso/obesidade experimentaram uma pior SVG em 5 anos, quando comparadas àquelas classificadas como eutróficas. Tais achados poderiam ser explicados pelo maior número de óbitos por comorbidades associadas ao maior IMC, corroborado pelo fato da ocorrência de maior SVG nas mulheres eutróficas, consequência também de um tratamento mais adequado dado a este grupo e pelo fato de estar menos frequentemente associado a comorbidades. Além disso, tais resultados poderiam estar sendo confundidos pelo estadiamento, que estaria relacionado tanto ao óbito quanto à idade. A ausência de diferença estatisticamente significativa dentro dos estratos de idade mais avançados poderia ser explicada pela sobrevida seletiva, e provavelmente pelo elevado percentual de dados faltantes nos três estratos etários avaliados. Entretanto, as comparações com populações de outras localidades estão limitadas uma vez que os estudos que analisaram sobrevida global em idosas não a avaliaram segundo o *status* de IMC.

Uma observação interessante é o fato de que as curvas de SVG pela idade entre os estádios parecem não ser tão diferentes entre os grupos etários de 60-69 anos (I-II: 41,8%; III-IVA: 39,4%) e ≥ 80 anos (I-II: 26,8%; III-IVA: 27,7%). Isto poderia ser explicado por uma maior frequência de inadequação do tratamento nos estádios iniciais, o que contrabalançou o melhor prognóstico.

Outro resultado significativo foi encontrado na análise estratificada por estágio uma vez que as mulheres de 60-69 anos, no estrato de doença avançada, apresentaram uma SVG em 5 anos estatisticamente maior para todas as categorias de *status* de tabagismo, quando comparadas às mulheres de 70-79 anos e ≥ 80 anos (LR $p= 0,001$). No entanto, quando avaliado

dentro de cada grupo etário, não foram observadas diferenças nas SVG entre as categorias de *status* de tabagismo. Esses resultados revelam que a doença inicial estaria confundindo o efeito do tabagismo na sobrevida de mulheres com doença avançada segundo os estratos etários. Evidencia-se também que as mulheres menos idosas (60-69 anos) são as menos impactadas pelo tabagismo ou pelo fato de nunca terem fumado. Uma das possíveis explicações para este efeito poderia ser pelo fato de que as fumantes e ex-fumantes pertencentes à geração de mulheres acima de 70 anos tenham sido acometidas pelo óbito em decorrência de outras doenças tabaco-relacionadas antes de serem diagnosticadas com câncer cervical (efeito de sobrevida seletiva). Outra razão plausível seria a contraindicação de tratamentos mais agressivos (quimiorradioterapia) em mulheres com idade e doença mais avançadas, justificada pelas comorbidades ligadas ao tabagismo nestas mulheres.

Desta forma, quando se efetuou a análise de SVG em 5 anos segundo os estádios de doença (I-II vs III-IVA), foi observado que em ambos os estratos, as mulheres com idade ≥ 80 anos apresentaram pior sobrevida em relação às demais categorias de idade, porém apenas no estrato de doença avançada (estádio III-IVA) a diferença entre as curvas de SVG em 5 anos apresentou uma significância estatística limítrofe ($p=0,062$). Esta ausência de significância poderia ser devido ao pequeno tamanho de amostra no estrato de doença avançada. Esta observação pode ser melhor verificada no gráfico da SVG em 5 anos, onde as distâncias entre as curvas de SVG por idade em cada categoria de estágio estão bem evidentes. Assim, muito provavelmente, a ausência de significância estatística estaria ligada ao tamanho da amostra necessária para se verificar este desfecho.

Este estudo apresenta limitações que merecem ser discutidas. A primeira delas foi não ter avaliado o papel da hemoglobina nos desfechos de sobrevida; ainda que seu efeito na sobrevida global não esteja totalmente elucidado, já foi observado benefício na redução de recorrência de em mulheres com câncer cervical (GROGAN *et al.*, 1999). Outra limitação foi não ter realizado a análise de regressão de Cox para determinação de possíveis fatores prognósticos independentes na sobrevida livre de doença e sobrevida global. Finalmente, por ser tratar de um estudo retrospectivo, com coleta de dados a partir de prontuários, não se pode excluir a possibilidade de que alguns dados estejam incompletos. A toxicidade é um desses dados que estavam disponíveis apenas em parte dos prontuários, dificultando a sua avaliação nas mulheres idosas deste estudo.

Entretanto, algumas vantagens não podem ser ignoradas. Este estudo contou com uma amostra significativa de mulheres com 60 anos ou mais, o que permitiu avaliar o padrão de cuidado entre 3 estratos dentro da população idosa, e observar como essas diferenças nos padrões de cuidado podem alterar os desfechos dessas mulheres. A possibilidade de se avaliar mulheres com idade bem avançada (≥ 80 anos) também é uma informação nova dentre os estudos nacionais a respeito de mulheres idosas com câncer cervical. Além disso, foi incluída a análise de comorbidades de Charlson separadamente das comorbidades não-Charlson e ainda que não fosse possível efetuar o escore de pontuação do índice de Charlson neste presente estudo, a associação destas comorbidades com uma inadequação maior de tratamento nas mulheres idosas já corrobora a inclusão deste índice em futuros estudos.

8. CONCLUSÃO:

O padrão de cuidado oferecido às mulheres idosas com câncer cervical ainda está distante do recomendável, tendo em vista a associação fortemente positiva entre o avanço da idade e a inadequação de tratamento nessas mulheres. Assim, a idade se verificou um importante fator na alocação de tratamento. As mulheres com maior comprometimento da capacidade em realizar as atividades diárias (*performance status* 3 e 4), doença mais avançada (estádios III e IVA) ou com comorbidades do índice de Charlson também foram associadas a maior oferta de tratamento inadequado.

Embora não tenham sido observadas diferenças nas sobrevidas livres de doenças em 5 anos das mulheres entre os diferentes estratos etários, a recorrência de doença nas mulheres tratadas inadequadamente foi estatisticamente maior em relação às mulheres submetidas a tratamento adequado. Já em relação a sobrevida global em 5 anos, mulheres com idade ≥ 80 anos apresentaram uma sobrevida global menor do que os demais estratos etários, o que pode ser explicado em parte pelos riscos competitivos presentes nesta faixa de idade. Esforços para

que a idade não seja o fator determinante na oferta de tratamentos menos agressivos em mulheres idosas com câncer cervical devem ser mantidos e aperfeiçoados.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A noção de que indivíduos idosos não são capazes de tolerar tratamentos oncológicos mais radicais é recorrente em todo o mundo, mesmo em países desenvolvidos. Em função disso, tratamentos menos radicais são frequentemente ofertados, muitas vezes sem fundamentação clínica para essa conduta. Além disso, existe uma percepção de que os indivíduos idosos possam se comportar biologicamente do mesmo modo, a partir de uma análise exclusiva da idade cronológica, o que torna a questão do cuidado ainda mais complexa em uma população clinicamente diversa.

Além disso, os pacientes idosos, apesar de representar um percentual elevado de todos os pacientes com câncer, estão sub-representados em ensaios clínicos que testam a eficácia de protocolos padrões assim como de regimes terapêuticos menos tóxicos. Isto dificulta uma definição adequada de tratamentos que levem em conta não só a condição geral de saúde destes pacientes idosos e suas características tumorais, mas que também lhes ofereçam a melhor probabilidade de cura.

Verificou-se neste presente estudo de base hospitalar com mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical de que os tratamentos são menos radicais à medida em que essa mulher atinge estratos de idade mais avançados e que isso ocorreu independentemente da reserva clínica da paciente, do estágio da doença e de comorbidades "Charlson". Estes três fatores são os principais critérios que geralmente guiam a tomada de decisão oncológica sobre o tratamento, enquanto a idade não deveria, isoladamente, ser um critério para esta oferta de tratamento.

A sobrevida livre de doença das mulheres entre os estratos etários foi semelhante, o que identifica a importância do tratamento de mulheres mesmo com idade mais avançada (≥ 80 anos), com possibilidade de controle de doença tão prolongado quanto em mulheres de 60 a 69 anos e de 70 a 79 anos. No entanto, as mulheres com idade ≥ 80 anos apresentaram menor sobrevida global, sendo também o grupo etário associado com a chance de maior oferta de tratamento inadequado, o que deve motivar maior atenção ao padrão de cuidado destas mulheres.

Então, em um cenário de predomínio de doenças crônico-degenerativas, dentre elas as neoplasias malignas cervicais, o crescimento da população idosa feminina no Brasil, somado a maior expectativa de vida, torna indispensável o aprimoramento de políticas públicas que visem um cuidado cada vez maior e com mais qualidade na prevenção e tratamento das mulheres idosas diagnosticadas com câncer cervical.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALMEIDA A. O acesso aos serviços de saúde pelos idosos no Brasil com base na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) entre 1998 e 2008. **J Bras Econ Saúde** 2015; 7(1): 43-52.

ALVES, JED. A polemica Malthus versus Condorcet reavaliada à luz da transição demográfica. Rio de Janeiro: **IBGE/Escola Nacional de Ciências Estatísticas**, 2002. Disponível em <http://sociales.cchs.csic.es/jperez/pags/Teorias/Textso/Diniz2002.pdf>.

ANISIMOV VN. The relationship between aging and carcinogenesis: a critical appraisal. **Crit Rev Oncol Hematol**. 2003; 45(3):277-304.

APPLEBY P *et al*. INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. **Lancet** 2007; 370:1609.

ARBYN M, RAIFU AO, WIDERPASS E, BRAY F, ANTTILA A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. **Eur J Cancer** 2009;45(15):2640-8.

ARRIAGA EE, DAVIS K. The pattern of mortality change in Latin America. **Demography** 1963; 6: 223-242.

AYRES ARG, SILVA GA, GUIMARÃES RM. Tendência da incidência de câncer do colo do útero invasor em quatro capitais brasileiras: dados dos registros de câncer de base populacional, 1990–2004. **Cad. Saúde Colet**, 2013; 21 (3): 289-95.

BALDUCCI L, GREY J, GRASSMANN D. Decision analysis in older cancer patients. **J Am Ger Soc Proc** 1990, 110.

BARBOSA IR, SOUZA DLB, BERNAL MM, COSTA ICC. Desigualdades regionais na mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil: tendências e projeções até o ano 2030. **Ciência & Saúde Coletiva** 2016; 21(1):253-262.

BIRIM O, MAAT A, KAPPETEIN A, MEERBEECK J, DAMHUIS R *et al.* Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery** 2003; 23:30–34.

BLACKER CP. Stages in Population Growth. **The Eugenics Review**, 1947.

BOUCHARDY C, RAPITI E, BLAGOJEVIC S, VLASTOS AT, VLASTOS G. Older Female Cancer Patients: Importance, Causes, and Consequences of Undertreatment. **J Clin Oncol** 2007; 25:1858-1869.

BRITO F, CARVALHO JAM, BAENINGER R, TURRA CM, QUEIROZ BL. A Transição Demográfica e as Políticas Públicas no Brasil: Crescimento Demográfico, Transição da Estrutura Etária e Migrações Internacionais; 2007. Disponível em <http://www.sae.gov.br/site/wp-content/uploads/07demografia1.pdf>.

BRUN JL, STOVEN-CAMOU D, TROUETTE BR, LOPEZ M, CHENE G, HOCKÉ C. Survival and prognosis of women with invasive cervical cancer according to age. **Gynecol Oncol** 2003; 91:395–401.

BUSS P, FILHO A. A Saúde e seus Determinantes Sociais. **Rev. Saúde Coletiva** 2007; 17(1):77-93.

CAILLET P, CANOUI-POITRINE, VOURIOT J, BERLE M, REINALD N *et al.* Comprehensive Geriatric Assessment in the Decision-Making Process in Elderly Patients With Cancer: ELCAPA Study. **J Clin Oncol** 2011; 29:3636-3642.

CAIRES I, SOUZA K, NEGRÃO M, OLIVEIRA J, BARROSO-SOUSA R *et al.* Definitive chemoradiotherapy for advanced cervical cancer: should it be different in the elderly? **Eur J Obst Gynecol Reprod Biol** 2015; 192: 86-89.

CALDWELL JC. Toward A Restatement of Demographic Transition Theory. **Population and Development Review** 1976, vol 2, n 3/4: 321-266.

CAMARANO AA, KANSO S, MELLO JL. "Como vive o idoso brasileiro?", in CAMARANO, A. A. (Org.) **Os novos idosos brasileiros muito além dos 60?** Rio de Janeiro: IPEA, 2004, p.8.

CAMARANO, AA. Envelhecimento da População Brasileira: Uma Contribuição Demográfica. Brasília, **IPEA**, 2002.

CARVALHO JAM, GARCIA RA. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. **Cad Saude Publica**. 2003;19(3):725-33.

CARVALHO JAM, BRITO F. A demografia brasileira e o declínio da fecundidade no Brasil: contribuições, equívocos e silêncios. **Revista Brasileira de Estudos de População**. 2005; 22(2):351-369.

CARVALHO JAM, RODRIGUES-WONG LL. Transição da Estrutura Etária da População Brasileira na Primeira Metade do Século XXI. **Cad. Saúde Pública** 2008; 24(3):597-605.

CASTIGLIONI, AH. Inter-relações entre os processos de transição demográfica, de envelhecimento populacional e de transição epidemiológica no Brasil. In: **Anais do 5^a Congresso de la Asociación Latinoamericana de Población**; 2012; Montevideo, Uruguay. Montevideo: ALAP; 2012.

CHAIMOWICZ F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Rev. Saúde Pública** 1997, 31 184 (2): 184-200.

CHARLSON ME, POMPEI P, ALES KL, MACKENZIE CR. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. **Journal of Chronic Diseases** 1987; 40:373-383.

CHEN RJ, LIN YH, CHEN CA, HUANG SC, CHOW SN, HSIEH CY. Influence of histologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. **Gynecol Oncol** 1999; 73:184-90.

CHEN SW, LIANG JA, YANG SN, KO HL, LIN FJ. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. **Radiother Oncol**. 2003; 67:69-76

COKER AL, DU XL, FANG S, EGGLESTON KS. Socioeconomic status and cervical cancer survival among older women: findings from the SEER-Medicare linked data cohorts. **Gynecol Oncol** 2006; 102(2): 278–84.

DANIEL AC, VEIGA E. Factors that interfere the medication compliance in hypertensive patients. **Einstein**. 2013;11(3):331-7.

DENNY L, HACKER NF, GORI J, JONES III HW, NGAN HYS, PECORELLI S. Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers. **International Journal of Gynecology and Obstetrics** 2000; 70:207-312.

D'ORSI E, XAVIER A, RAMOS L. Trabalho, suporte social e lazer protegem idosos da perda funcional: Estudo Epidioso. **Rev Saúde Pública** 2011; 45(4):685-92.

EDWARDS BK, HOWE HL, RIES LA, THUN MJ, ROSENBERG HM, YANCIK R *et al.*. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1973-1999, Featuring Implications of Age and Aging on U.S. Cancer Burden. **Cancer** 2002; 94:2766–92.

EIFEL, PJ *et al.* Predictive value of a proposed subclassification of stages I and II cervical cancer based on clinical tumor diameter. **Int J Gynecol Cancer** 2009; 19:2.

EXTERMANN M, OVERCASH J, PARR L, BALDUCCI L. Comorbidity and Functional Status Are Independent in Older Cancer Patients. **J Clin Oncol** 1998; 16:1582-1587.

EXTERMANN M. Measuring comorbidity in older cancer patients. **Eur J Cancer** 2000; 36(4):453-71.

FERENCZY A. Management of Patients with High Grade Squamous Intraepithelial Lesions. **Cancer Supplement** 1995; Volume 76(10):1928-33.

FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, FORMAN D, MATHERS CD, PARKIN D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em <http://globocan.iarc.fr>.

FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, DIKSHIT R, ESER S, MATHERS C *et al.*. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em <http://globocan.iarc.fr>.

FILHO M, RISSIN A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cad. Saúde Pública** 2003; 19(Sup.1):S181-S191.

FOREY B, HAMLING J, HAMLING J, THORNTON A, LEE P. International smoking statistics 2006-2012. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2002

FOX KV, SHAH CA, SWISHER EM, GARCIA RL, MANDEL LS, GRAY HJ, *et al.* An evaluation of cervical cancer in women age sixty and over. **Gynecol Oncol** 2008; 109(1):53–8.

FRANCO EL, DUARTE-FRANCO E, FERENCZY A. The epidemiology of cervical cancer. **Cancer J** 2003; 9:348.

GAO Y, MA JL, GAO F, SONG LP. The evaluation of older patients with cervical cancer. **Clinical Interventions in Aging** 2013;8 783–788.

GALIC V, HERZOG TJ, LEWIN SN, NEUGUT AI, *et al.*. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. **Gynecol Oncol.** 2012;125(2):287-91.

GARCIA LP, SANTANA RL. Evolução das desigualdades socioeconômicas na mortalidade infantil no Brasil, 1993-2008. **Ciência e Saúde Coletiva** 2011; 16(9):3717-3728.

GIERISCH JM, COEYTAUX RR, URRUTIA RP, HAVRILESKY LJ, MOORMAN PJ, *et al.* Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: A systematic review. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2013; 22:1931–1943

GIEN LT, BEAUCHEMIN MC, THOMAS G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2010; 116:140–6.

GOODHEART M, JACOBSON G, SMITH BJ, ZHOU L. Chemoradiation for invasive cervical cancer in elderly patients: outcomes and morbidity. **Int J Gynecol Cancer** 2008; 18, 95–103.

GOODWIN J, SAMET J, HUNT W. Determinants of Survival in Older Cancer Patients. **J National Cancer Institute** 1996; 88: 1031-38.

GOSPODAROWICZ M, BENEDET L, HUTTER R, FLEMING I, HENSON D, *et al.* History and international developments in cancer staging. **Cancer Prev Control**. 1998; 2(6):262–8.

GRINSKY T, REY A, ROCHE B, HAIE C, GERBAULET A *et al.* Overall Treatment Time In Advanced Cervical Carcinomas: A Critical Parameter In Treatment Outcome. **Int J Radiation Oncol Biol Phys** 1993; 27:1051-1056.

HACKER NF. Uterine cervix. In: Berek JS, Hacker NF, editors. **Practical gynecologic oncology**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:407–456.

HATA M, KOIKE I, MIYAGI E, NUMAZAKI R, ASAI-SATO M, KASUYA T. Radiation Therapy for Very Elderly Patients Aged 80 Years and Older with Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. **American Journal of Clinical Oncology** 2014; 12.

HAZRA N & GULLIFORD M. Evolution of “The Fourth Stage” of Epidemiologic Transition in People Aged 80 Years and Over: Population-Based Cohort Study Using Electronic Health Records. **Population Health Metrics** 2017; 15: 18.

HEMMINKI K, CHEN B. Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2006; 15(7):1413.

HERINGER R. Desigualdades raciais no Brasil: síntese de indicadores e desafios no campo das políticas públicas. **Cad. Saúde Pública** 2002; 18 (Suplemento):57-65.

HOBBS FB, DAMON BL. U.S. Bureau of the Census. Current Population Reports, Special Studies, P23-190, 65+ in the United States. U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1996.

HUANG HJ, CHANG TC, HONG JH, TSENG CJ, CHOU HH, *et al.* Prognostic value of age and histologic type in neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery for bulky (≥ 4 cm) stage IB and IIA cervical carcinoma. **Int J Gynecol Cancer** 2003; 13(2):204-11.

HUANG YT, WANG CC, TSAI CS, LAI CH, CHANG TC, *et al.* Long-term outcome and prognostic factors for adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2011; 80:429–36.

HUTCHINS LF, UNGER JM, CROWLEY JJ, COLTMAN CA JR, ALBAIN KS. Underrepresentation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer-Treatment Trials. **N Engl J Med.** 1999; 341(27):2061-7.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. Estudos e pesquisas: Informação demográfica e socioeconômica, 40. 2015. [acessado 2017 julho 14]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/sinteseindicsociais2015/SIS_2015.pdf

IKUSHIMA H, TAKEGAWA Y, OSAKI K, FURUTANI S, YAMASHITA K *et al.* Radiation therapy for cervical cancer in the elderly. **Gynecol Oncol** 2007; 107:339-343.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER-IARC (homepage na Internet). Lyon (França): WHO; 2007. Disponível em <http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN>.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER-IARC. Cervical Cancer. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponível em http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER (IARC). Working group on evaluation of cervical cancer screening programmes: screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implications for screening policies. **Brit Med J**, v. 293, p. 659-664, 1986.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: **INCA**; 2011. p. 33-34.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, **INCA**, 2013.

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. **Int J Cancer** 2007; 120:885.

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, APPLEBY P *et al.* Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. **Int J Cancer** 2006; 118:1481.

KARNOFSKY D, ABELMANMN W, CRAVER L, BURCHENA J. The Use Of The Nitrogen Mustards In The Palliative Treatment Of Carcinoma With Particular Reference to Bronchogenic Carcinoma. **Cancer** 1949; 1: 634-656.

KASTRITIS E, BAMIAS A, BOZAS G, KOUTSOUKOU V, VOULGARIS Z, VLAHOS G *et al.* The impact of age in the outcome of patients with advanced or recurrent cervical cancer after platinum-based chemotherapy. **Gynecol Oncol** 2007; 104:372–376.

KATANYOO K, SANGUANRUNGSIRIKUL S, MANUSIRIVITHAYA S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2012; 125:292–6.

KINSELLA K, PHILLIPS DR. Global Aging: The Challenge of Success. **Population Bulletin** 2005; 60(1): 3-40.

KITAGAWA R, KATSUMATA N, SHIBATA T, KAMURA T, KASAMATSU T, NAKANISHI T *et al.* Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. **J Clin Oncol** 2015; 33:2129-2135

KLOPP HA. Carcinoma of the Cervix. In DEVITA JR. VT, THEODORE S. LAWRENCE TS, ROSENBERG SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: **Principles and Practice of Oncology**, 10th ed. Wolters Kluwer, 2014.

KOPPIE T, SERIO A, VICKERS A, VORA K, DALBAGNI G *et al.* Age-adjusted Charlson Comorbidity Score Is Associated With Treatment Decisions and Clinical Outcomes for Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer. **Cancer** 2008; 112: 2384-2392.

KOSARY C. Figo stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: An analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. **Sem Surg Oncol** 1994; 10: 31-46.

KUNOS C, TIAN C, WAGGONER S, ROSE PG, LANCIANO R. Retrospective Analysis of Concomitant Cisplatin During Radiation in Patients Aged 55 Years or Older for Treatment of Advanced Cervical Cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. **Int J Gynecol Cancer** 2009;19: 1258-1263.

LACEY, JV; SHERMAN ME. Ovarian neoplasia. In: **Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract**, 2nd ed., Robboy SL, Mutter GL, Prat J, *et al.* (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.601.

LANDRY A. **La Revolution Demographique** 1934.

LA VECCHIA C, LUCCHINI F, NEGRI E, BOYLE P, MAISONNEUVE P, LEVI F. Trends of Cancer Mortality in Europe, 1995-1989: III, Breast and Genital Sites. **Eur J Cancer** 1992, v28A (213): 927-998.

LEE Y, CHOI C, KIM T, LEE J, KIM B, LEE J *et al.* A comparison of pure adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix after radical hysterectomy in stage IB–IIA. **Gynecol Oncol** 2011; 120: 439-443.

LOUVISON M, LEBRÃO M, DUARTE Y, SANTOS J, MALIK A *et al.* Desigualdades no uso e acesso aos serviços de saúde entre idosos do município de São Paulo. **Rev Saúde Pública** 2008; 42(4):733-40.

MAGNÉ N, MANCY NC, CHAJON E, DUVILLARD P, PAUTIER P, CASTAIGNE D. Patterns of care and outcome in elderly cervical cancer patients: A special focus on brachytherapy. **Radiotherapy and Oncology** 2009; 91:197–201.

McKEOWN T, BROWN RG. Medical evidence related to English population changes in the eighteenth century. **Population Studies** 1956; 9: 119-141.

McKEOWN T, RECORD RG. An interpretation of the decline of mortality in England and Wales during the twentieth century. **Population Studies** 1975; 24: 391-422.

MITCHELL PA, WAGGONER S, ROTMENSCH J, MUNDT A. Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. **Gynecol Oncol.**1998;71: 291-298

MOREIRA, MM. Envelhecimento da população brasileira: intensidade, feminização e dependência. **Rev Bras de Estudos Populacionais** 1998; 15(1): 79-93.

MORRIS M, EIFEL PJ, LU J, GRIGSBY PW, LEVENBACK C *et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. **N Engl J Med** 1999; 340:1137-1143.

MUÑOZ N, CASTELLSAGUÉ X, GONZÁLEZ AB, GISSMANN L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine** 2006; 24S3, S3/1–S3/10.

NAKANISHI T, ISHIKAWA H, SUZUKI Y, INOUE T, NAKAMURA S *et al.* A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Gynecol Oncol** 2000; 79:289–93.

NEWCOMB PA, CARBONE PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. **J Natl Cancer Inst.** 1993; 85:1580-1584.

NOGUEIRA-RODRIGUES A, de MELO AC, GARCES AH, PAULINO E, ALVES FV, *et al.* Patterns of Care and Outcome of Elderly Women Diagnosed With Cervical Cancer in the Developing World. **Int J Gynecol Cancer**. 2016 Sep;26(7):1246-51.

OLSHANSKY SJ, AULT AB. The Fourth Stage of the Epidemiologic Transition: The Age of Delayed Degenerative Diseases. **The Milbank Quarterly** 1986, Vol. 64, No. 3, pp. 355-391.

OKEN MM, CREECH RH, TORMEY DC, HORTON J, DAVIS TE, *et al.* Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol** 1982; 5:649-655.

OMRAM, AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. **Milbank Memorial Fund Quarterly**. 1971; 49 (Part 1): 509-538.

ONDICINO F, PECORELLI S, ZIGLIANI L, WILLIAM T. History of the FIGO cancer staging system. **Int J Gynaecol Obstet** 2008; 101: 205-210.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. OMS. Envelhecimento ativo: um Projeto de Saúde Pública. In: **Anais do 2º Encontro Mundial das Nações Unidas sobre Envelhecimento**; 2002 Madri, Espanha.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Women, Ageing and Health: A Framework for Action: focus on gender, 2007.

PECORELLI S, ZIGLIANI L, ODICINO F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. **Int J Gynaecol Obstet** 2009; 105: 107-108.

PELKOFSKI E, STINE J, WAGES NA, GEHRIG PA, KIM KH, CANTRELL LA. Cervical Cancer in Women Aged 35 Years and Younger. **Clin Ther**. 2016; 38: 459–466

PENDLETON BF, YANG S. Socioeconomic and health effects on mortality declines in developing countries. **Social Science and Medicine** 1985; 20: 453-460.

PEREZ CA, GRIGSBY PW, CASTRO-VITA H, LOCKETT MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 1995; 32:1275-1288.

PETERS WA 3RD, LIU PY, BARRETT RJ 2ND, STOCK RJ, MONK BJ *et al.*. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. **J Clin Oncol**. 2000; 18:1606-1613.

PETTERSSON F, ed. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. FIGO; 1995. Twenty-second Volume.

PICCIRILLO J, VLAHIOTIS A, BARRETT L, FLOOD K, SPITZNAGEL E *et al.*. The Changing Prevalence of Comorbidity Across the Age Spectrum. **Crit Rev Oncol Hematol**. 2008; 67(2): 124–132.

PISON, G. Le vieillissement démographique sera plus rapide au Sud qu'au Nord. **Population & Sociétés** 2009; 457:1-4.

PLUMMER M, HERRERO R, FRANCESCHI S, MEIJER CJ, SNIJDERS P, BOSCH FX, *et al.* Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multicentric case–control study. **Cancer Causes Control** 2003; 14:805–14.

PRATA, PR. A Transição Epidemiológica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública** 1992; 8: 168-175.

PRENDIVILLE W, CULLIMORE J, NORMAN S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. **Br J Obstet Gynaecol**. 1989;96(9):1054-60

QUERLEU D, MORROW CP. Classification of radical hysterectomy. **Lancet Oncol** 2008; 9: 297–303.

ROQUE D, CRONINA B, ROBISONA K, LOPESE V, RIZACKA T *et al.*. The effects of age on treatment and outcomes in women with stages IB1–IIB cervical cancer. **J Geriatr Oncol** 2013; 4: 374-381.

ROSA MI, MEDEIROS LR, ROSA DD, BOZZETI MC, SILVA FR, SILVA BR. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cad. Saúde Pública** 2009, 25(5):953-964.

ROSA T, BENICIO MH, LATORRE M, RAMOS R. Fatores determinantes da capacidade funcional entre idosos. **Rev Saúde Pública** 2003; 37(1):40-8.

ROSE PG, BUNDY BN, WATKINS EB, THIGPEN TJ, DEPPE G, *et al.* Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. **N Engl J Med** 1999; 340:1144-1153.

SANKARANARAYANAN R, BUDUKH AM, RAJKUMAR R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. **Bulletin of the World Health Organization** 2001; 79: 954–962.

SARFATI D. Review of methods used to measure comorbidity in cancer populations: No gold standard exists. **Journal of Clinical Epidemiology** 2012; 65:924-933.

SARFATI D, KOCZWARA B, JACKSON C. The Impact of Comorbidity on Cancer and Its Treatment. **CA Cancer J Clin** 2016; 66:337-350.

SCHIFFMAN M, CASTLE PE, JERONIMO J, RODRIGUEZ AC, WACHOLDER S. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet** 2007; 370: 890–907.

SCHRAMM JMA, OLIVERIA AF, LEITE IC, VALENTE JG, GADELHA AMJ, PORTELA MC *et al.* Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva** 2004; 9(4):897-908.

SHARMA C, DEUTSCH I, HOROWITZ DP, HERSHMAN D, LEWIN S *et al.* Patterns of Care and Treatment Outcomes for Elderly Women with Cervical Cancer; **Cancer** 2012; 118:3618-26.

SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2015. **CA Cancer J Clin** 2015;65: 5-29.

SILVA GA, GAMARRA CJ, GIRIANELLI VR, VALENTE JG. Cancer mortality trends in Brazilian state capitals and other municipalities between 1980 and 2006. **Rev Saúde Pública** 2011; 45(6):1009-1018.

SIMMONS JR, ANDERSON L, HERNANDEZ E, HELLER PB. Evaluating cervical neoplasia. LEEP as an alternative to cold knife conization. **J Reprod Med**. 1998; 43(12):1007-13.

SINGH GK, MILLER BA, HANKEY BJ, EDWARDS BK. Area Socioeconomic Variations in U.S. Cancer Incidence, 1975-1999. **National Cancer Institute**; Bethesda, MD 2003.

SMITH JS, GREEN J, DE GONZALEZ A, APPLEBY P, PETO J, *et al*. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. **Lancet** 2003; 361: 1159–67.

SMITH JS, LINDSAY L, HOOTS B, KEYS J, FRANCESCHI S, WINER R, CLIFFORD GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. **Int. J. Cancer** 2007; 121, 621–632.

SONG S, RUDRA S, HASSELLE M, DORN P, MELL L *et al*.. The Effect of Treatment Time in Locally Advanced Cervical Cancer in the Era of Concurrent Chemoradiotherapy. **Cancer** 2013; 119(2): 325-31.

SPANOS JR. WJ, KING A, KEENEY E, WAGNER R, SLATER JM. Age as a Prognostic Factor in Carcinoma of the Cervix. **Gynecol Oncol** 1989; 35, 66-68.

SUDORE R, YAFFE K, SATTERFIELD S, HARRIS T, MEHTA K *et al*.. Limited Literacy and Mortality in the Elderly the Health, Aging, and Body Composition Study. **J Gen Intern Med** 2006; 21:806-812.

VALE C. & CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS COLLABORATION. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. **J Clin Oncol** 2008; 26:5802-5812.

VASCONCELOS AMN, GOMES MMF. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** 2012; 21(4):10.

VERAS R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, n. 3, p. 548-554, 2009.

VERCELLI M, CAPOCACCIA R, QUAGLIA A, CASELLA C, PUPPO A, *et al.*. Relative survival in elderly European cancer patients: evidence for health care inequalities: The EURO CARE Working Group. **Crit Rev Oncol Hematol** 2000; 35: 161-79.

WAGGONER S. Cervical Cancer. **Lancet** 2003; 361: 2217-25.

WALBOOMERS JM, JACOBS MV, MANOS MM, BOSCH FX, KUMMER JA, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol** 1999; 189:12-19.

WHITNEY CW, SAUSE W, BUNDY BN, Malfetano JH, HANNIGAN EV, *et al.* Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. **J Clin Oncol.** 1999;17:1339-1348.

WHO/ICO INFORMATION CENTER OF HPV AND CERVICAL CANCER (HPV INFORMATION CENTER). Human Papillomavirus and Related Cancers in the World. Summary Report 2010. <http://www.who.int/hpvcentre/en/> (Acesso em novembro de 2015).

WONG LR, CARVALHO JM. Age-structural transition in Brazil: demographic bonuses and emerging challenges. In: Pool I, Wong LLR, Viquin F, editors. **Age-structural transitions: challenges for development.** Paris: Committee for International Cooperation in National Research in Demography, 2006.

WOOD, CH; CARVALHO, JAM. **The Demography of Inequality in Brazil.** Cambridge: Cambridge University Press, 1988.

WU MH, CHEN HW, SU WH, LAI YL, CHANG KH. Patterns of Care and Outcome in Elderly Patients with Cervical Cancer: A Retrospective Analysis. **International Journal of Gerontology** 2011; 5:89-93.

WRIGHT JD, GIBB RK, GEEVARGHESE S, POWELL M, HERZOG T *et al.*. Cervical Carcinoma in the Elderly, an Analysis of Patterns of Care and Outcome. **Cancer** 2005; 103:85-91.

YANAZUME Y, YANAZUME S, IIO K, YONEKURA R, KOJIMA N, UCHIDA N. Major causes of impractical brachytherapy in elderly patients with uterine cervical cancer. **J Obstet Gynaecol Res** 2014; 40(6): 1725–1732.

11. ANEXOS

ANEXO I: ESTADIAMENTO DE CÂNCER CERVICAL*

Estádio I:	Carcinoma estritamente confinado ao colo do útero
IA:	Carcinoma invasivo diagnosticado microscopicamente, com invasão profunda menor ou igual a 5 mm e extensão não maior do que 7 mm
IA1:	Invasão estromal de menos do que 3 mm em profundidade e extensão menor ou igual a 7 mm
IA2:	Invasão estromal maior do que 3 mm e não maior do que 5 mm em profundidade, com extensão menor do que 7 mm
IB	Lesões clinicamente visíveis limitadas ao cervical ou cânceres pré-clínicos maior do que estágio IA
IB1	Lesões visíveis menor ou igual a 4 cm
IB2	Lesão clinicamente visível maior do que 4 cm
II	Carcinoma avança para além do útero, mas não a parede pélvica ou terço inferior da vagina
IIA	Sem invasão parametrial
IIB	Com óbvio acometimento parametrial
III	Tumor se estende a parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou rim não-funcionante
IIIA	Tumor envolve terço inferior da vagina, sem extensão a parede pélvica
IIIB	Extensão a parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não-funcionante
IV	Carcinoma se estendeu além da pelve verdadeira ou comprometeu mucosa da bexiga e do reto
IVA	Acomete órgãos adjacentes
IVB	Disseminação a órgãos distantes

*Classificação da FIGO 2015

ANEXO II – ESCALA DE CHARLSON

PONTUAÇÃO	CONDIÇÃO
1	História de IAM; insuficiência cardíaca congestiva; doença vascular periférica; doença cerebrovascular (AVC com seqüela leve ou moderada ou AIT); DPOC; doença do tecido conjuntivo; doença ulcerosa péptica; doença hepática leve (sem hipertensão portal); diabetes sem acometimento de órgão alvo;
2	Hemiplegia; doença renal leve a moderada; diabetes com acometimento de órgão alvo; neoplasia maligna não-metastática (excluir se tempo maior do que 5 anos); leucemia; linfoma
3	Doença hepática moderada ou severa
6	Tumor sólido metastático; SIDA (não inclui HIV positivo)

ANEXO III- FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE COLETA DE DADOS ESTUDO IDOSAS, CANCER DE COLO UTERINO E SOBREVIDA		
CÓDIGO DA FICHA: _____ Data de triagem (matrícula no INCA): ____/____/____		
COLETADOR: () médico residente () médico staff () outro profissional residente _____ () outro profissional staff		
I-DADOS SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS		
1. Data de Nascimento: ____/____/____ 2. Idade atual: _____ anos completos 3. CEP (residência): _____ 4. Município de Residência: _____ 5. UF: _____ 6. Estado civil: () Solteira sem companheiro () Solteira com companheiro () Casada / União estável () Viúva () Divorciada ou separada () Outros	8. Cor da pele: () branca () negra () parda () outro _____ (descrever) 9. Renda mensal aproximada da sua família: _____ 10. Nível de Ensino: () Analfabeta () Alfabetizada () Fundamental () Médio () Superior () Pós-graduado 11. Atividade profissional () não (do lar) () sim () aposentada 12. Ocupação: _____ (descrever) 13. Filhos vivos () Sim (naturais e adotivos) () Não	
II-HISTÓRIA CLÍNICA		
1. Peso: _____ Kg 2. Altura: _____ m 3. IMC _____ kg/m ² 4. <i>Performance Status</i> : _____ 5. Doença além do câncer: (..) sim (..) não 6. Em caso de sim no item 5, marcar qual doença		
Comorbidades Charlson e não-Charlson	0 não	Descrição
	1 sim	
HAS		
Diabetes Mellitus		
NEUROLÓGICAS (<i>epilepsia, demência, etc</i>)		
RENAL		
HEMATOLÓGICAS (<i>alt. Plaquetas, anemias</i>)		
RESPIRATÓRIAS		
REUMATOLÓGICAS – DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO		
HEPÁTICAS (<i>insuf hepática qquer causa, cirrose, outras</i>)		
INFECCIOSAS (<i>hepatites, HIV, DIP, DST</i>)		
ENDÓCRINAS (<i>tireóide, adrenais, outras glândulas exceto DM</i>)		
CARDIACAS (<i>doenças cardíacas exceto HAS</i>)		
IMUNOLÓGICAS (<i>alergias graves</i>)		
PSIQUIÁTRICAS (<i>esquizofrenia, depressão, bipolar, etc</i>)		
OUTRAS (<i>não enquadradas nas acima</i>)		

III-HISTÓRIA GINECOLÓGICA	
1. Idade da menarca: _____ anos	4. Gestações _____ Partos _____ Abortos _____
2. Menopausa: () sim () não - Idade da menopausa: _____ anos () não	5. Uso de anticoncepcional oral: () sim - Tempo de uso _____ anos () não
3. Idade da sexarca: _____ anos	6. Número de Parceiros: _____
IV. HISTÓRIA SOCIAL:	
1. Tabagismo: () sim () não - parou há _____ anos () nunca fumou Se tabagismo atual ou pregresso: Nº de cigarros por dia _____ Tempo (anos) _____ (tempo total caso seja com interrupções)	
2. Etilismo: () nunca bebeu () ex-bebedora () bebe atualmente	
V-INFORMAÇÕES DO TUMOR:	
1. Estadiamento clínico <u>na triagem</u> : FIGO __ Data __/__/__	3. Tipo histológico após a revisão no INCA: () carcinoma epidermóide () adenocarcinoma
2. Estadiamento a Mesa Redonda: FIGO __ Data __/__/__	4. Grau histológico: () I () II () III () IV () não avaliável () sem informação
VI- DADOS REFERENTES AO TIPO DE TRATAMENTO	
1. Cirurgia: () não () sim _____ (descrever) Data: __/__/__	4. Braquiterapia: () não () sim; Período __/__/__ a __/__/__
2. Radioterapia: () não () sim; Período __/__/__ a __/__/__	5. Tempo até braquiterapia: _____ dias
3. Quimiorradioterapia: () não () sim; Período __/__/__ a __/__/__	6. Tratamento adequado: () não () sim
VII-DADOS REFERENTES AO STATUS VITAL, SOBREVIDA E CAUSAS DE ÓBITO:	
1. Recidiva: () sim (<i>local</i> _____) () não	
2. Método diagnóstico de recidiva: () exame de imagem (<i>citar</i> _____) () citopatologia () histopatologia () outros _____	
3. Data da recidiva: __/__/__	
4. Óbito: () sim () não 5. Causa de óbito: _____ CID-10: _____ 6. Data do óbito: __/__/__	
7. Data da última consulta: __/__/__	
8. Perda de seguimento: () sim () não 8. Motivo da perda de seguimento: _____ (descrever)	
9. Permanece viva na data __/__/__ 10. Tipo de contato: _____ (<i>consulta regular, telefone, carta/telegrama</i>)	

ANEXO IV – QUADROS PARA CONSTRUÇÃO DO MODELO MULTIVARIADO

Variáveis na Equação

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Idade_Cat			75.295	2	.000			
Step 1 ^a Idade_Cat(1)	.923	.170	29.577	1	.000	2.516	1.804	3.508
Idade_Cat(2)	2.546	.328	60.171	1	.000	12.758	6.705	24.277
Constant	-.662	.108	37.252	1	.000	.516		

a. Variáveis que entraram no passo 1: Idade_Cat

Variáveis na Equação

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Idade_Cat			80.652	2	.000			
Step 1 ^a Idade_Cat(1)	1.054	.180	34.116	1	.000	2.868	2.014	4.085
Idade_Cat(2)	2.656	.333	63.482	1	.000	14.243	7.410	27.376
Estadio_Dico(1)	.878	.277	10.059	1	.002	2.407	1.399	4.141
Constant	-1.597	.279	32.714	1	.000	.203		

a. Variáveis que entraram no passo 1: Idade_Cat, Estadio_Dico

Variáveis na Equação

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Idade_Cat			58.844	2	.000			
Step 1 ^a Idade_Cat(1)	1.027	.202	25.881	1	.000	2.794	1.881	4.151
Idade_Cat(2)	2.599	.386	45.254	1	.000	13.453	6.309	28.687
Estadio_Dico(1)	.735	.326	5.086	1	.024	2.086	1.101	3.951

PS_Cat(1)	2.259	.497	20.656	1	.000	9.574	3.614	25.362
Constant	-1.593	.330	23.280	1	.000	.203		

a. Variáveis que entraram no passo 1: Idade_Cat, Estadio_Dico, PS_Cat

Variáveis na Equação

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Idade_Cat			57.970	2	.000			
Idade_Cat(1)	1.013	.203	24.884	1	.000	2.753	1.849	4.097
Idade_Cat(2)	2.602	.387	45.096	1	.000	13.492	6.313	28.833
Step 1 ^a Estadio_Dico(1)	.733	.328	4.981	1	.026	2.081	1.093	3.963
PS_Cat(1)	2.201	.499	19.428	1	.000	9.034	3.395	24.040
Charlson_Dico(1)	.466	.223	4.374	1	.036	1.594	1.030	2.466
Constant	-1.698	.338	25.268	1	.000	.183		

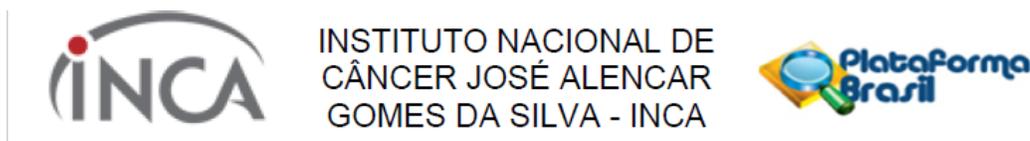
a. Variáveis que entraram no passo 1: Idade_Cat, Estadio_Dico, PS_Cat, Charlson_Dico

Variáveis na Equação

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Idade_Cat			54.127	2	.000			
Idade_Cat(1)	.979	.205	22.760	1	.000	2.661	1.780	3.978
Idade_Cat(2)	2.558	.391	42.890	1	.000	12.915	6.006	27.773
Step 1 ^a Estadio_Dico(1)	.737	.331	4.954	1	.026	2.090	1.092	4.001
PS_Cat(1)	2.164	.500	18.713	1	.000	8.705	3.266	23.202
Charlson_Dico(1)	.471	.224	4.439	1	.035	1.602	1.033	2.484
Escol_Cat			2.904	2	.234			
Escol_Cat(1)	-.314	.206	2.321	1	.128	.731	.488	1.094
Escol_Cat(2)	.099	.390	.064	1	.800	1.104	.514	2.373
Constant	-1.525	.361	17.800	1	.000	.218		

a. Variáveis que entraram no passo 1: Idade_Cat, Estadio_Dico, PS_Cat, Charlson_Dico, Escol_Cat.

ANEXO V – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/INCA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Padrões de Cuidados Clínicos e Sobrevida em Mulheres Idosas Diagnosticadas de Tumores Ginecológicos em uma Coorte Hospitalar de Mulheres do Rio de Janeiro

Pesquisador: RODRIGO FURTADO SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59597316.3.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer II

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.744.905

Apresentação do Projeto:

Introdução.

As transições demográfica e epidemiológica têm levado a um envelhecimento populacional, caracterizado pelo aumento da mortalidade por doenças crônicas, especialmente as neoplasias. Dentre elas se destacam as neoplasias ginecológicas (câncer de colo uterino, de endométrio e ovário), em função das evidências de feminização da população.

Objetivos.

Determinar o padrão de cuidado terapêutico, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 5 anos em uma coorte hospitalar de mulheres idosas (>60 anos) diagnosticadas com câncer ginecológico (colo uterino, endométrio e ovário) em função dos fatores ambientais, clínicos e de tratamento, num centro de referência para o câncer do Rio de Janeiro.

Metodologia.

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo em mulheres com 60 anos ou mais diagnosticadas com câncer ginecológico (câncer de colo uterino, endométrio e ovário), atendidas no Instituto Nacional de Câncer entre 2005 e 2010. As mulheres elegíveis para o estudo, serão identificadas a

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 1.744.905

partir do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Câncer-II (RHC/HC-II). Em seguida serão extraídas as informações referentes às variáveis do estudo a partir do prontuário físico e eletrônico em formulário padronizado, elaborado para este fim.

São esperados resultados de sobrevida e padrões de cuidados em mulheres idosas diagnosticadas com tumores ginecológicos (colo uterino, ovário e endométrio), visando contribuir para o conhecimento destes padrões, como também da qualidade do tratamento do câncer ginecológico oferecido às mulheres idosas em nosso meio.

O envelhecimento da população brasileira é inequívoco, de tal forma que em 1970 os indivíduos com 65 ou mais anos de idade representavam 3,1% da população e estima-se que em 2050 a população idosa representará aproximadamente 19% da população. O baixo crescimento vegetativo associado ao maior ritmo relativo do crescimento da população idosa pode ser visto como a principal razão deste envelhecimento populacional. Além disso, dentro da população acima de 65 anos, foi observado que, em 2000, a população acima 80 anos de ambos os sexos correspondia a 17% do total de idosos, e estima-se que este grupo poderá corresponder a 28% do total de idosos em 2050 (CARVALHO & RODRIGUES, 2008). Concomitantemente, há uma acentuada mudança na distribuição pelos sexos, de modo que se em 2000 para cada grupo de 100 mulheres idosas havia cerca de 81 homens idosos, em 2050 poderá haver em torno de 76 homens idosos para cada 100 mulheres. Em outras palavras, o envelhecimento ocorrerá em sua grande parte pelo maior envelhecimento da população feminina, o que acarretará em aumento da incidência de doenças crônicas relacionadas à mulher, tais como os tumores ginecológicos (LA VECCHIA et al, 1992). Alguns elementos, como uma cultura da saúde apoiada por desenvolvimentos tecnológicos na medicina preventiva e curativa e nos hábitos de vida da população, mecanismos de assistência do Estado de Bem-Estar e modificação nos processos de produção criaram condições para o surgimento e expansão de um grupo de indivíduos idosos que não é caracterizado por uma saúde debilitada, pela pauperização e nem pela exclusão das diversas esferas da vida social (CAMARANO et al, 2004). Os idosos no Brasil são representados pela população de 60 anos ou mais, tal como estabelecido pela Política Nacional do Idoso e pela Organização Mundial da Saúde. Os estudos em países desenvolvidos são feitos com ponto de corte mais alto, utilizando 65 anos ou mais para definir a população de idosos, conforme definição da OMS. Dentre os principais tumores ginecológicos que acometem a população brasileira, destaca-se o câncer do colo do útero. Ele é raro em mulheres até 30 anos, porém sua incidência aumenta progressivamente, com ápice na faixa de 50 a 60 anos, fazendo com que a mortalidade aumente a partir da quarta década de vida,

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 1.744.905

com expressivas diferenças regionais, segundo dados do Registro de Câncer de Base Populacional de 2013. Os estudos internacionais sobre os padrões de tratamento e sobrevida por câncer de colo uterino demonstram uma menor oferta de tratamento padrão às mulheres idosas, independente dos estádios de doença (WRIGHT et al, 2005). No entanto, este padrão de conduta médica poderia afetar negativamente a sobrevida dessas mulheres (SHARMA et al, 2012). Outro tumor ginecológico de interesse é o câncer de endométrio, cuja incidência aumenta expressivamente com a melhoria da expectativa de vida populacional, de tal modo que mais de 90% dos casos encontra-se em mulheres acima de 50 anos (pós-menopausa), com ápice aos 65 anos. Semelhante ao que ocorre com o câncer de colo uterino, as idosas diagnosticadas com câncer de endométrio apresentam uma relação inversa de padrão de cuidado e o acréscimo na idade, e um provável impacto negativo na sobrevida, quando ajustado pela idade (WRIGHT et al, 2011). A terceira neoplasia relacionada à idade é o câncer de ovário, cujo diagnóstico é feito de forma oportunista ou quando o tumor já apresenta sintomas indicando uma doença mais avançada (CANNISTRA, 2004). Conforme ocorre com as neoplasias de colo uterino e endométrio, as mulheres idosas (acima de 65 anos) diagnosticadas com neoplasias de ovário também recebem menor padrão de tratamento, o que poderia afetar a sobrevida dessa população (UYAR et al, 2005). Muito embora o que ocorre em países desenvolvidos pode também estar ocorrendo no Brasil, não se tem conhecimento de estudos específicos que abordem os efeitos do padrão de tratamento ofertado na sobrevida das mulheres idosas. Desta forma, o objetivo do presente estudo é determinar a sobrevida de mulheres idosas (> 60 anos) diagnosticadas com câncer ginecológico (colo uterino, endométrio e ovário) em função dos fatores ambientais, clínicos e de tratamento, num centro de referência para o câncer do Rio de Janeiro. A partir de um cenário nacional de escassez de políticas públicas voltadas para a população idosa, existe um interesse na compreensão sobre quais os padrões de conduta para as neoplasias ginecológicas mais comuns, detalhando aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos e qual seu potencial impacto na sobrevida da população feminina idosa diagnosticadas com neoplasias ginecológicas. O impacto da idade avançada na sobrevida dos tumores ginecológicos ainda é um tema controverso, principalmente quando se leva em conta que a sobrevida de mulheres idosas está diretamente sob influência de comorbidades, do estágio da doença ao diagnóstico e os métodos do tratamento. Existem poucos estudos no Brasil que avaliaram os padrões de tratamento em mulheres idosas com diagnóstico do câncer ginecológico e seus efeitos na sobrevida. Assim, estudos que avaliem a sobrevida e padrões de cuidados em mulheres idosas diagnosticadas com tumores ginecológicos (colo uterino, ovário e endométrio) são relevantes, pois podem contribuir para o conhecimento destes padrões, como

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 1.744.905

também da qualidade do tratamento do câncer ginecológico oferecido às mulheres idosas em nosso meio. A população do estudo será formada do conjunto de mulheres com 60 anos ou mais matriculadas na Unidade II do Instituto Nacional do Câncer, entre 2005 e 2010, com diagnóstico histopatológico câncer cervical (incluindo carcinoma epidermóide, adenoescamoso e adenocarcinoma) e de endométrio (adenocarcinoma ou carcinoma epidermóide), e diagnóstico histopatológico e/ou citopatológico de ovário (adenocarcinoma ou carcinoma epidermóide). Serão excluídas mulheres que foram tratadas fora do INCA e/ou sem definição do sítio primário. De acordo com os dados do Registro Hospitalar de Câncer do HC-II/INCA foram atendidas aproximadamente 2500 mulheres com 60 anos ou mais, diagnosticadas com câncer ginecológico no período de 2005 a 2010, sendo aproximadamente 1500 com diagnóstico de câncer cervical, 500 de câncer de ovário e 500 com câncer de endométrio. Visando identificar as mulheres elegíveis para o estudo, será obtida a listagem de mulheres com o diagnóstico de câncer ginecológico de interesse a partir do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Câncer-II (RHC/HC-II). Em seguida serão extraídas as informações referentes às variáveis do estudo a partir do prontuário físico e eletrônico em formulário padronizado, elaborado para este fim. A extração das informações será feita pelo pesquisador principal e por médicos residentes treinados. Será solicitado isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) uma vez que os dados serão obtidos a partir de dados progressos em prontuário físico e/ou eletrônico. Durante o processo de coleta será feita uma avaliação de 10% dos formulários coletados, visando identificar a consistência e coerência das informações colhidas. Caso seja verificada alguma inconsistência em alguma (s) da (s) variável (is) coletadas, será feito um novo treinamento dos coletadores. Serão coletadas variáveis sociodemográficas (idade, procedência, cor da pele, estado civil, escolaridade e renda), ambientais (tabagismo, consumo de álcool e exposição a estrogênio exógeno), clínicas (histórica clínica, história ginecológica, comorbidades, e diagnóstico principal e características do tumor), de tratamento (tratamento inicial, cirurgia, quimioterapia e radioterapia), além das variáveis de desfecho (status vital [viva/morta], recidiva [sim/não], data do óbito, data da recidiva e data da última consulta). As variáveis sociodemográficas serão coletadas a partir da primeira entrevista realizada pelo Serviço Social na instituição, enquanto os dados clínicos serão aqueles registrados na primeira consulta médica. Em relação ao estadiamento do câncer de colo uterino, serão coletados o estágio registrado na primeira avaliação ginecológica e o registrado na avaliação da mesa redonda, enquanto o estadiamento das neoplasias de endométrio e de ovário serão obtidos a partir da análise histopatológica do material cirúrgico.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 1.744.905

Metodologia de Análise de Dados:

Em cada grupo de neoplasia ginecológica (colo uterino, ovário e endométrio), será verificada a distribuição das variáveis sociodemográficas, ambientais, clínicas e de tratamento por meio de medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e de proporções para as variáveis categóricas. As diferenças entre as médias serão feitas por meio de do teste t-Student para as variáveis com distribuição normal e do teste U de Mann-Whitney para as variáveis com distribuição não-normal. As diferenças entre as proporções serão verificadas por meio do teste Quiquadrado de Pearson. Para todos os testes será considerado um grau de significância de 5%. Em seguida serão estimados os riscos de recidiva e a sobrevida em cada um dos grupos de neoplasias ginecológicas, segundo o estrato de idade, padrão de tratamento, além de características sociodemográficas e clínicas, por meio do teste de Kaplan Meier. As diferenças entre as curvas serão verificadas por meio do teste de Log-Rank: 95%. Para a análise de recidiva das neoplasias de colo uterino e endométrio, será considerada falha as mulheres que apresentarem progressão local, confirmadas por detecção clínica e/ou radiológica e/ou histopatológica. Em relação à recidiva a distância, será considerado falha as mulheres que apresentarem lesão na região pélvica ou outros órgãos durante o seguimento, confirmados por critérios imagem e/ou histopatológico. Para análise de recidiva das neoplasias de ovário, será considerado falha as mulheres que apresentarem lesão na região abdominal e/ou outros órgãos durante o seguimento, confirmados por critérios radiológicos ou histopatológicos para câncer de ovário. As mulheres que não recidivarem até o final do estudo ou forem perda de seguimento, serão censuradas na data da última consulta. Para a análise de sobrevida, será considerada falha as mulheres que forem a óbito câncer-específico durante o período de 5 anos de seguimento. As mulheres que não forem a óbito até o final do estudo ou forem perda de seguimento (por mudarem de cidade) serão censuradas na data da última consulta. Ao final, para cada neoplasia ginecológica, serão estimadas as Hazard Ratios brutas e ajustadas, com seus respectivos intervalos de confiança 95%, visando avaliar as variáveis associadas ao risco de óbito e de recidiva nas mulheres idosas com câncer ginecológico, segundo os estratos de idade e padrão de tratamento. Serão utilizados como critério de ajuste, o grau de significância estatística na análise bruta ($p < 0,20$) e o valor biológico das variáveis.

Desfecho Primário:

ÓBITO: VERIFICADA A PARTIR DE DECLARAÇÃO DE ÓBITO EM PRONTUÁRIO OU INFORMAÇÕES PELO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE MORTALIDADE (SIM).

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

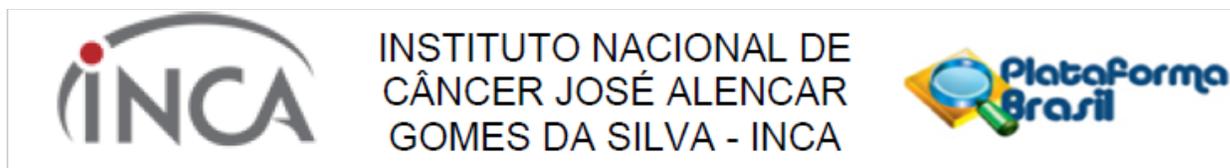
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 1.744.905

CAUSA DO ÓBITO: DETERMINAR A ETIOLOGIA NA DECLARAÇÃO DE ÓBITO Recidiva (Local, locorregional e à distância); DETERMINADO SE RETORNO DE DOENÇA EM LOCAL DE DOENÇA NO SÍTIO INICIAL (OU EM REGIÃO PÉLVICA) OU SE PARA ÓRGÃOS OU TECIDOS DISTANTES DO TUMOR ORIGINAL.

Desfecho Secundário:

Protocolo de tratamento indicado, segundo as diretrizes da instituição Protocolo efetuado nas paciente acima de 60 anos.

Tamanho da Amostra no Brasil: 2.500

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos Primários:

- Determinar o padrão de cuidado terapêutico e a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 5 anos em uma coorte hospitalar de mulheres idosas (> 60 anos) diagnosticadas com câncer ginecológico (colo uterino, endométrio e ovário) em função dos fatores ambientais, clínicos e de tratamento, num centro de referência para o câncer do Rio de Janeiro

Objetivos Secundários:

- Caracterizar a população do estudo segundo a distribuição dos fatores epidemiológicos, clínicos e de tratamento, de acordo com o tipo de neoplasia ginecológica.
- Avaliar o padrão de tratamento oferecido à população do estudo, segundo a idade e o estadiamento, em função dos protocolos de tratamento institucionais nos diferentes grupos de neoplasia ginecológica.
- Estimar a sobrevida global e livre de doença, em 1, 3 e 5 anos, segundo os fatores epidemiológicos, clínicos e de tratamento, nos grupos de neoplasia ginecológica.
- Estimar as Hazard Ratios brutas e ajustadas, com seus respectivos intervalos de confiança, entre as características epidemiológicas, clínicas e de tratamento e o óbito por todas as causas, óbito por câncer e recidiva, na população de estudo, nos diferentes grupos de neoplasia ginecológica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não haverá riscos diretos para as pacientes envolvidas no estudo. Os potenciais riscos de identificação dos sujeitos serão evitados através de uma análise anônima dos dados.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 1.744.905

Benefícios:

Embora não haja benefícios diretos para as pacientes deste estudo, os achados poderão contribuir para uma avaliação dos cuidados prestados às pacientes idosas atendidas no HC-II/INCA, bem como seus efeitos na sobrevida, abrindo uma oportunidade de melhora do atendimento e do plano de cuidado deste grupo específico de pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de mulheres com 60 anos ou mais diagnosticadas com câncer ginecológico (câncer de colo uterino, endométrio e ovário), atendidas no Instituto Nacional de Câncer entre 2005 e 2010.

Objetivos Primários:

- Determinar o padrão de cuidado terapêutico e a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 5 anos em uma coorte hospitalar de mulheres idosas (>60 anos) diagnosticadas com câncer ginecológico (colo uterino, endométrio e ovário) em função dos fatores ambientais, clínicos e de tratamento, num centro de referência para o câncer do Rio de Janeiro

Objetivos Secundários:

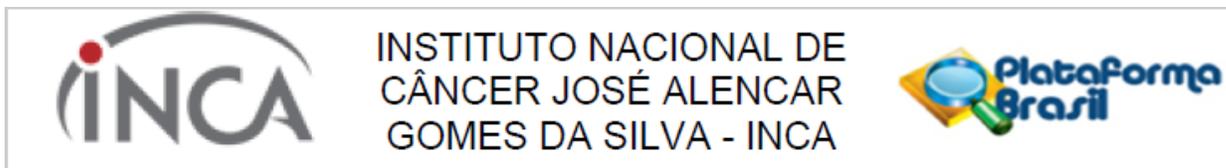
- Caracterizar a população do estudo segundo a distribuição dos fatores epidemiológicos, clínicos e de tratamento, de acordo com o tipo de neoplasia ginecológica.
- Avaliar o padrão de tratamento oferecido à população do estudo, segundo a idade e o estadiamento, em função dos protocolos de tratamento institucionais nos diferentes grupos de neoplasia ginecológica.
- Estimar a sobrevida global e livre de doença, em 1, 3 e 5 anos, segundo os fatores epidemiológicos, clínicos e de tratamento, nos grupos de neoplasia ginecológica.
- Estimar as Hazard Ratios brutas e ajustadas, com seus respectivos intervalos de confiança, entre as características epidemiológicas, clínicas e de tratamento e o óbito por todas as causas, óbito por câncer e recidiva, na população de estudo, nos diferentes grupos de neoplasia ginecológica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: documento devidamente preenchido, datado e assinado.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 1.744.905

2) Projeto de Pesquisa: adequado.

3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: adequado/apresentado.

4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: o pesquisador solicita isenção do TCLE

"O presente estudo assume um delineamento observacionais analíticos retrospectivos, contemplando o uso de informações disponíveis em prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição; nos quais os dados serão analisados de forma anônima e os resultados serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação dos participantes de pesquisa. Portanto, segundo a norma interna do CEP/INCA, de acordo com a resolução 466/2012, não será necessária a obtenção do TCLE."

5) Cronograma: adequado.

6) Formulário para Submissão de Estudos no INCA: adequado.

7) Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: contemplados.

8) Documentos necessários para armazenamento de material biológico humano em biorrepositório/biobanco: Não se aplica.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 1.744.905

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_761132.pdf	04/09/2016 20:10:40		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_Resposta.pdf	04/09/2016 20:10:15	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Formulario5.pdf	04/09/2016 20:09:26	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP.docx	29/07/2016 20:17:04	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Formulario4.jpeg	29/07/2016 20:12:23	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Formulario3.jpeg	29/07/2016 20:12:03	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Formulario2.jpeg	29/07/2016 20:11:51	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Formulario.jpeg	29/07/2016 20:11:35	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	29/07/2016 19:56:58	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_confidencialidade.pdf	18/07/2016 11:26:49	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Isencao_TCLE_assinado.pdf	18/07/2016 11:26:05	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto.pdf	18/07/2016 11:24:46	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	18/07/2016 11:24:23	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



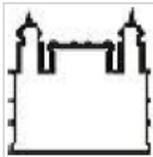
INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 1.744.905

RIO DE JANEIRO, 26 de Setembro de 2016

Assinado por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

ANEXO VI - PARECER DE APROVAÇÃO CEP-ENSP

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Padrões de Cuidados Clínicos e Sobrevida em Mulheres Idosas Diagnosticadas com Câncer de Colo Uterino em uma Coorte Hospitalar de Mulheres do Rio de Janeiro

Pesquisador: RODRIGO FURTADO SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63713317.9.0000.5240

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.961.514

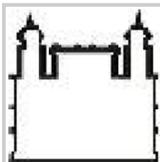
Apresentação do Projeto:

Este parecer refere-se a análise de resposta às pendências, emitidas pelo CEP/ENSP no parecer número 1.907.015, em 03/02/2017.

Projeto de Rodrigo Furtado Silva, mestrando do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, orientado por Ilce Ferreira da Silva, qualificado em 26/05/2016, com financiamento próprio no valor de R\$ 500,00.

Segundo o pesquisador, "As transições demográfica e epidemiológica têm levado a um envelhecimento populacional, caracterizado pelo aumento da mortalidade por doenças crônicas, especialmente as neoplasias. [...] Dentre os principais tumores ginecológicos que acometem a população brasileira, destaca-se o câncer do colo do útero. Ele é raro em mulheres até 30 anos, porém sua incidência aumenta progressivamente, com ápice na faixa de 50 a 60 anos, fazendo com que a mortalidade aumente a partir da quarta década de vida, com expressivas diferenças regionais, segundo dados do Registro de Câncer de Base Populacional de 2013. Os estudos internacionais sobre os padrões de tratamento e sobrevida por câncer de colo uterino demonstram uma menor oferta de tratamento padrão às mulheres idosas, independente dos estádios de

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.961.514

doença. No entanto, este padrão de conduta médica poderia afetar negativamente a sobrevida dessas mulheres. Muito embora o que ocorre em países desenvolvidos possa também estar ocorrendo no Brasil, ainda são poucos os estudos que abordem os efeitos do padrão de tratamento ofertado na sobrevida das mulheres idosas. Desta forma, o objetivo do presente estudo é determinar a sobrevida de mulheres idosas (> 60 anos) diagnosticadas com câncer de colo uterino em função dos fatores ambientais, clínicos e de tratamento, num centro de referência para o câncer do Rio de Janeiro".

Quanto à metodologia, "Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo em mulheres com 60 anos ou mais diagnosticadas com câncer cervical, atendidas no Instituto Nacional de Câncer entre 2005 e 2010".

Para análise dos dados, o pesquisador informa que irá "Determinar o padrão de cuidado terapêutico e a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 5 anos em uma coorte hospitalar de mulheres idosas (> 60 anos) diagnosticadas com câncer cervical em função dos fatores ambientais, clínicos e de tratamento, num centro de referência para o câncer do Rio de Janeiro".

Tamanho da amostra: 1.300.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo o pesquisador, o objetivo geral da pesquisa é "Determinar o padrão de cuidado terapêutico e a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 5 anos em uma coorte hospitalar de mulheres idosas (> 60 anos) diagnosticadas com câncer de colo uterino, em função dos fatores ambientais, clínicos e de tratamento, num centro de referência para o câncer do Rio de Janeiro".

A pesquisa tem como objetivos específicos:

"Caracterizar a população do estudo segundo a distribuição dos fatores epidemiológicos, clínicos e de tratamento para câncer de colo uterino;

Avaliar o padrão de tratamento oferecido à população do estudo, segundo a idade e o estadiamento, em função dos protocolos de tratamento institucionais em câncer de colo uterino;

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

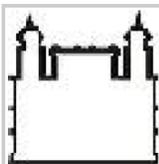
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.961.514

Estimar a sobrevida global e livre de doença, em 1, 3 e 5 anos, segundo os fatores epidemiológicos, clínicos e de tratamento, em câncer de colo uterino;

Estimar as Hazard Ratios brutas e ajustadas, com seus respectivos intervalos de confiança, entre as características epidemiológicas, clínicas e de tratamento e o óbito por todas as causas, óbito por câncer e recidiva, na população de estudo, em câncer de colo uterino".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No que se refere aos riscos, o pesquisador informa que "Os potenciais riscos relativos a esta pesquisa estariam ligados à possibilidade de identificação dos sujeitos". Para evitá-los, informa que as informações já foram coletadas para o projeto matriz no sistema de informação institucional e que elas estão armazenadas em local de acesso restrito aos pesquisadores envolvidos no presente projeto. Informa, ainda, que "os dados serão analisados de forma anônima e os resultados serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação dos participantes de pesquisa".

Quanto aos benefícios, relata que "Os benefícios advindos dos resultados deste estudo estão relacionados à contribuição para o conhecimento destes padrões e seus efeitos na sobrevida, como também da qualidade do tratamento do câncer ginecológico oferecido às mulheres idosas em nosso meio".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo de pesquisa apresenta todos os elementos necessários e adequados à apreciação ética.

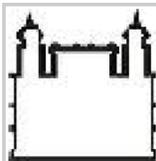
Trata-se de projeto relevante, bem estruturado, com referencial teórico e considerações metodológicas adequadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou:

- Projeto de Pesquisa na íntegra;

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.961.514

- Formulário de Encaminhamento com data de qualificação e assinatura da orientadora;
- Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido adequada;
- Instrumentos de coleta de dados (questionários, formulários, roteiros de entrevistas, etc) adequados;
- Folha de Rosto gerada pela Plataforma Brasil assinada pelo pesquisador responsável;
- Termo de autorização assinado e datado para fornecimento de banco de dados para uso na pesquisa em questão;
- Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) assinado pelo pesquisador responsável (não seguiu o modelo do CEP/ENSP, mas o que apresentou contempla as informações necessárias).

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Item de pendência:

1. Esclarecer se os dados a serem utilizados no presente projeto serão extraídos do banco de dados do projeto matriz ou se ainda serão coletados do sistema de informação institucional.
 - 1.1. Caso haja coleta de dados no sistema institucional, a instituição deverá ser incluída como instituição coparticipante.
 - 1.2. Se todas as informações estão no banco de dados do projeto matriz, deixar esse ponto mais claro no tópico "coleta de dados" da Metodologia do presente projeto e no formulário da Plataforma Brasil.

Resposta da pendência:

A confecção do banco de dados do projeto matriz foi realizada identificando as mulheres elegíveis para o estudo, a partir da listagem de mulheres com o diagnóstico de câncer ginecológico de interesse, no Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Câncer-II (RHC/HC-II). Para o presente projeto, serão extraídas as informações que já constam no banco de dados do projeto matriz,

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.961.514

referentes às variáveis do estudo, pelo pesquisador principal e por médicos residentes treinados.

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

ATENÇÃO: ***CASO OCORRA ALGUMA ALTERAÇÃO NO FINANCIAMENTO DO PROJETO ORA APRESENTADO (ALTERAÇÃO DE PATROCINADOR, COPATROCÍNIO, MODIFICAÇÃO NO ORÇAMENTO), O PESQUISADOR TEM A RESPONSABILIDADE DE SUBMETER UMA EMENDA AO CEP SOLICITANDO AS ALTERAÇÕES NECESSÁRIAS. A NOVA FOLHA DE ROSTO A SER GERADA DEVERÁ SER ASSINADA NOS CAMPOS PERTINENTES E ENTREGUE A VIA ORIGINAL NO CEP. ATENTAR PARA A NECESSIDADE DE ATUALIZAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA.***

* Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatório final "[...] após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados". O relatório deve ser enviado ao CEP pela Plataforma Brasil em forma de "notificação". O modelo de relatório que deve ser seguido se encontra disponível em www.ensp.fiocruz.br/etica.

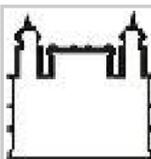
* Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como emenda. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar a modificação.

* Justificar fundamentadamente, caso haja necessidade de interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_851098.pdf	02/03/2017 15:01:56		Aceito
Outros	Projeto_CEP_ENSP_modificado.docx	02/03/2017 14:59:08	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Outros	Formulario_resp_pend_parecer_1907015.doc	02/03/2017 11:47:43	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.961.514

Cronograma	CRONOGRAMA_MODIFICADO.docx	02/03/2017 11:39:17	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Outros	Formulario_de_Encaminhamento.pdf	12/01/2017 15:19:22	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_ CEP_1744905.pdf	12/01/2017 09:46:40	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Outros	Projeto_CEP.docx	06/01/2017 12:37:50	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso.pdf	05/01/2017 21:47:00	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_publicacao.pdf	05/01/2017 21:46:23	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_confidencialidade.pdf	05/01/2017 21:46:07	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Outros	Termo_de_uso_de_banco_de_dados_in_vestigador_principal.pdf	05/01/2017 21:45:05	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_ausencia_tcle.doc	05/01/2017 21:41:57	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Brochura Pesquisa	Resumo_CEP_Ensp.docx	05/01/2017 21:39:39	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_ENSP.docx	05/01/2017 21:38:39	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	05/01/2017 21:33:56	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/01/2017 21:26:02	RODRIGO FURTADO SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 13 de Março de 2017

Assinado por:
Jennifer Braathen Salgueiro
(Coordenador)

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br