

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

NATHÁLIA PACÍFICO DE CARVALHO

**SOBREVIDA DE MULHERES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO:
DESIGUALDADES ENTRE AS MACRORREGIÕES DE MINAS GERAIS**

Belo Horizonte
2020

NATHÁLIA PACÍFICO DE CARVALHO

**SOBREVIDA DE MULHERES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO:
DESIGUALDADES ENTRE AS MACRORREGIÕES DE MINAS GERAIS**

Versão final

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração em Epidemiologia).

Orientação: Mariângela Leal Cherchiglia

Co-orientação: Flávia Bulegon Pilecco

Belo Horizonte
2020

Carvalho, Nathália Pacífico de.

C331s Sobrevida de mulheres com Câncer do Colo do Útero [manuscrito]: desigualdades entre as macrorregiões de Minas Gerais. / Nathália Pacífico de Carvalho. - - Belo Horizonte: 2020.

97f.: il.

Orientador (a): Mariângela Leal Cherchiglia.

Coorientador (a): Flávia Bulegon Pilecco.

Área de concentração: Epidemiologia.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Análise de Sobrevida. 2. Regionalização. 3. Neoplasias do Colo do Útero. 4. Disparidades nos Níveis de Saúde. 5. Sobrevida. 6. Dissertação Acadêmica. I. Cherchiglia, Mariângela Leal. II. Pilecco, Flávia Bulegon. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WP 480

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitora

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mario Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe de Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Raphael Augusto Teixeira de Aguiar

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Profa. Luana Giatti Gonçalves

Subcoordenadora

Profa. Lidyane do Valle Camelo

Colegiado

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Profa. Luana Giatti Gonçalves (Titular) – Profa. Lidyane do Valle Camelo (Suplente)

Profa. Sandhi Maria Barreto (Titular) – Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro (Suplente)

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia (Titular) – Profa. Ilka Afonso Reis (Suplente)

Profa. Ada Ávila Assunção (Titular) – Profa. Adriane M. de Medeiros (Suplente)

Profa. Alaneir de Fátima dos Santos (Titular) – Prof. Rafael Moreira Claro (Suplente)

Thaís Cristina Marquezine Caldeira – (Representante discente Titular)

Cecília Nogueira Rezende (Representante discente Suplente)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

UFMG

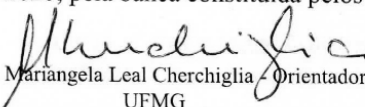
FOLHA DE APROVAÇÃO

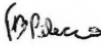
**SOBREVIDA DE MULHERES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO:
DESIGUALDADES ENTRE AS MACRORREGIÕES DE MINAS GERAIS**

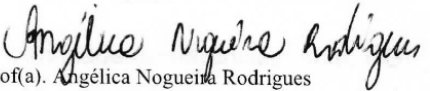
NATHALIA PACÍFICO DE CARVALHO

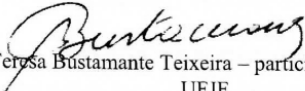
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE PÚBLICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE PÚBLICA, área de concentração EPIDEMIOLOGIA.

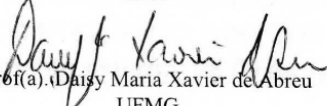
Aprovada em 20 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Mariângela Leal Cherchiglia - Orientadora
UFMG


Prof(a). Flávia Bulegon Pilecco - Coorientadora
UFMG


Prof(a). Angélica Nogueira Rodrigues
UFMG


Prof(a). Maria Teresa Bustamante Teixeira – participação por videoconferência
UFJF


Prof(a). Daisy Maria Xavier de Abreu
UFMG

Belo Horizonte, 20 de fevereiro de 2020.

AGRADECIMENTOS

Sou muito grata a muitas pessoas que contribuíram das formas mais diversas para a realização desse trabalho.

Em primeiro lugar, agradeço à minha família pelo apoio e pela segurança que me ofereceram ao longo desse período no Mestrado e também durante toda a minha formação acadêmica. Em especial, agradeço à minha mãe, Margarete, por ser uma fonte inesgotável de amor e cuidado.

Às minhas queridas orientadoras, Mariângela e Flávia, por terem me acolhido e orientado de forma tão paciente, enriquecedora e humana. Obrigada por terem me instigado a buscar o melhor. Aprendi muito com vocês sobre ser pesquisadora, docente e sobre ter um olhar crítico e humanizado sobre nosso trabalho. Sou grata por poder ter trabalhado junto a duas professoras tão inspiradoras e generosas.

Ao Mateus, por ser verdadeiramente um companheiro em todos os momentos, tendo estado ao meu lado por tantas horas em que estive dedicada a este trabalho.

Agradeço aos amigos que estiveram comigo ao longo desse período, sendo companheiros nas horas de distração e também nas horas difíceis. A companhia de vocês tem sido essencial para a manutenção da minha sanidade nesses últimos anos.

Aos membros do Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES) pela amizade, pela parceria nos trabalhos e por estarem sempre dispostos a me ajudar. Aprendi com vocês que somos muito melhores quando compartilhamos nossas conquistas e nossas dificuldades.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública (PPGSP), que partilharam tantos momentos de aprendizagem, discussões, angústias e lutas pela ciência e pela universidade pública. Sou extremamente grata por tudo que aprendi junto a vocês.

Agradeço também aos docentes do PPGSP, pelos conhecimentos e experiências compartilhados e por terem sido grandes exemplos de professores e pesquisadores para mim.

Às trabalhadoras e aos trabalhadores da Faculdade de Medicina pela cordialidade e gentileza na convivência diária.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado.

E por fim, agradeço a todas e todos que lutaram e lutam pelo desenvolvimento e consolidação da pesquisa no Brasil.

“(...) as far as health inequities are concerned, we do not simply live in unjust societies; we live in places, and no matter how much of our lives or livelihood may roam around in cyberspace, or be engaged with nongeographically defined communities or diverse interest groups, issues of residence, economics, power, and health are tightly bound.”

(Nancy Krieger)

RESUMO

Objetivos: A morbimortalidade do câncer do colo do útero é marcada por desigualdades entre distintas localidades geográficas, como observado nas regiões do Brasil e de Minas Gerais. Investigamos a associação entre macrorregião de residência e sobrevida em mulheres com câncer do colo do útero que realizaram tratamento oncológico no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), em Minas Gerais, entre 2002 e 2010.

Métodos: Estudo observacional, prospectivo não-concorrente, com dados provenientes da Base Nacional em Oncologia (Base Onco), desenvolvida por técnica de pareamento determinístico-probabilístico de sistemas de informação do SUS. Identificamos mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero entre 2002 e 2010 que realizaram radioterapia e/ou quimioterapia e eram residentes em Minas Gerais. Estimamos as probabilidades de sobrevida global e câncer-específica em cinco anos pelo método *Kaplan-Meier* e comparamos essas probabilidades com o teste de *log-rank* segundo variáveis selecionadas. Modelos de Cox estendido foram empregados para avaliar a associação entre macrorregião de residência e risco de óbito global e câncer-específico, ajustando por idade, variáveis clínicas e relativas ao local de tratamento.

Resultados: Um total de 5.613 pacientes foram incluídas no estudo, com idade mediana igual a 55,0 anos (IIQ: 22,0). O tempo mediano de seguimento foi de 70,0 meses (IIQ: 89,0). As probabilidades de sobrevida global e câncer-específica em cinco anos foram de 56,3% (IC95%: 55,0; 57,6) e 63,6% (IC95%: 62,3; 64,9), respectivamente. Entre as 13 macrorregiões, essas probabilidades variaram de 46,6% a 64,2%, no caso da análise global, e de 52,0% a 72,0%, na análise câncer-específica. Na análise multivariada, o risco de óbito global foi maior do que a macrorregião de referência (Norte, escolhida pela elevada probabilidade de sobrevida e tamanho populacional no estudo) para sete macrorregiões, chegando a ser quase o dobro na Jequitinhonha (HR: 1,97; IC95%: 1,33; 2,93). Nove macrorregiões apresentaram maior risco de óbito câncer-específico, sendo a Jequitinhonha também a que apresentou maior magnitude nessa associação (HR: 2,29; IC95%: 1,44; 3,62). O ajuste por idade, estadiamento, comorbidades e tratamento, de modo geral, teve pouco efeito na associação principal investigada.

Conclusão: Identificamos desigualdades regionais na sobrevida que se mantiveram mesmo após ajustes. Avaliamos que essas desigualdades devem estar relacionadas principalmente à heterogeneidade na qualidade da atenção oncológica no estado e, adicionalmente, às iniquidades de natureza sociodemográfica e econômica características do território mineiro. Nesse sentido, o aprimoramento das redes de atenção oncológica regionalizadas e hierarquizadas, que visem a garantia da atenção integral a essas mulheres, especialmente no que diz respeito ao acesso a tratamentos oportunos e adequados é crucial para a melhora desse cenário de desigualdade. Ademais, é preciso considerar questões de natureza sociodemográfica e econômica nas políticas de controle do câncer do colo do útero, uma vez que esses fatores podem estar implicados nas desigualdades regionais verificadas.

Palavras-chave: câncer do colo do útero, sobrevida, local de residência, Minas Gerais, regionalização.

ABSTRACT

Objectives: Cervical cancer-related morbimortality is marked by inequalities across different geographical areas, as observed among the regions of Brazil and the state of Minas Gerais. We investigated the association between macroregion of residence and survival in women diagnosed with cervical cancer who underwent cancer treatment within the Unified Health System (*SUS*) between 2002 and 2010 in Minas Gerais.

Methods: Non-concurrent prospective study with data from the National Database in Oncology (*Base Onco*), developed through deterministic-probabilistic pairing of *SUS* information systems. We identified in this database women aged over 18 years, diagnosed with cervical cancer between 2002 and 2010, who underwent radiotherapy and/or chemotherapy and who were living in Minas Gerais. We estimated five-year overall and cancer-specific survival probabilities by the Kaplan-Meier method and compared these probabilities according to chosen variables using the log-rank test. Extended Cox models were employed to assess the association between macroregion of residence and overall and cancer-specific death risk adjusting for age, clinical variables, and place of treatment.

Results: A total of 5,613 patients were included in the study, with median age of 55.0 years (IQR: 22,0). Median follow-up time was 70.0 months (IQR: 89.0). Five-year overall and cancer-specific survival were 56.3% (95%CI: 55.0; 57.6) and 63.6% (95%CI: 62.3; 64.9), respectively. Among the 13 macroregions, five-years survival probabilities ranged from 46.5% to 64.2% for overall survival and from 52.0% to 72.0% for cancer-specific survival. In the multivariate analysis, the risk of global death was higher than the reference macroregion (*Norte*, chosen reference due to its high survival and large study population) for seven macroregions, nearly doubling in *Jequitinhonha* (HR: 1.97; 95%CI: 1.33; 2.93). Nine macroregions had a higher risk of cancer-specific death, and *Jequitinhonha* also presented the highest magnitude in this association (HR: 2.29; 95%CI: 1.44; 3.62). Adjustments by age and clinical variables (stage, comorbidities and treatment), in general, had little effect on the main association investigated.

Conclusion: We identified regional inequalities in survival that persisted after adjustments. Our hypothesis is that these disparities should be related mainly to the heterogeneity in the quality of cancer care in Minas Gerais and, in addition, to sociodemographic and economic inequalities observed across the state. In this sense, the improvement of regionalized and hierarchical cancer care networks, aimed to ensure comprehensive care for these women, especially with regard to access to timely and appropriate treatments, is crucial to improve this scenario of inequalities. In addition, sociodemographic and economic issues need to be considered in cervical cancer control policies, as these factors may be implicated in regional disparities in cervical cancer survival.

Keywords: cervical cancer, survival, place of residence, Minas Gerais, regionalization.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APAC	Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade/Custo
Base Onco	Base Nacional em Oncologia
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
HPV	Papilomavírus humano
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
MS	Ministério da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PAISM	Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher
PDR/MG	Plano Diretor de Regionalização de Minas Gerais
RAS	Redes de Atenção à Saúde
SES/MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SIH	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	10
2	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	11
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3.1	Câncer do colo do útero	13
3.1.1	Fatores de risco	13
3.1.2	Tipos histológicos e história natural da doença	14
3.1.3	Prevenção.....	15
3.1.4	Diagnóstico e estadiamento	18
3.1.5	Tratamento	20
3.2	Epidemiologia do câncer do colo do útero.....	23
3.2.1	No mundo	23
3.2.2	No Brasil	24
3.2.3	Em Minas Gerais	26
3.3	Sobrevida e câncer do colo do útero	27
3.4	Histórico das políticas de saúde para o câncer do colo do útero no Brasil.....	31
3.5	Regionalização e Atenção Oncológica em Minas Gerais.....	38
3.5.1	Redes de Atenção à Saúde	38
3.5.2	Plano Diretor de Regionalização de Minas Gerais	39
3.5.3	Atenção Oncológica em Minas Gerais	42
4	OBJETIVOS	45
4.1	Objetivo geral.....	45
4.2	Objetivos específicos	45
5	MÉTODOS.....	46
5.1	Desenho do estudo e fonte de dados	46
5.2	População do estudo	46
5.3	Variáveis	47
5.3.1	Variável resposta	47
5.3.2	Variável explicativa	48
5.3.3	Covariáveis	48
5.4	Análise dos dados	49
5.5	Limitações.....	50
5.6	Considerações éticas	51
6	ARTIGO	52
Resumo		52
Introdução		53
Métodos		54
<i>Fonte dos dados e população do estudo.....</i>		54
<i>Variáveis do estudo.....</i>		54
<i>Análise dos dados</i>		55
<i>Aspectos éticos.....</i>		56
Resultados		57
Discussão		58
Referências		63
Tabelas e figuras		69
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
	REFERÊNCIAS.....	76
	APÊNDICE A – Resultados não apresentados no artigo	86
	ANEXO A - Aprovação do projeto de pesquisa “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde” pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....	92
	ANEXO B - Aprovação do projeto de pesquisa “Avaliação das disparidades espaço-temporais no tratamento e sobrevida de pacientes com câncer de colo de útero no Estado de Minas Gerais” pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG	93

1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação é parte do projeto de pesquisa intitulado “Avaliação das disparidades espaço-temporais no tratamento e sobrevida de pacientes com câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais”, o qual tem como objetivo geral descrever e analisar a variabilidade geográfica na utilização de serviços de saúde e a sobrevida de pacientes em tratamento de câncer do colo do útero no Sistema Único de Saúde (SUS) no estado de Minas Gerais. Tal projeto apresenta uma proposta metodológica mista, com abordagens quantitativas e qualitativas. No componente quantitativo, no qual se insere o presente trabalho, utilizamos a Base Nacional em Oncologia (Base Onco), derivada da Base Nacional em Saúde (GUERRA JR. *et al*, 2018), desenvolvida pelo Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no âmbito do projeto “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde” por meio de relacionamento determinístico-probabilístico de sistemas de informação do SUS.

Este volume de dissertação constitui requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Saúde Pública e é apresentado no formato de artigo científico previsto por regulamentação no Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O volume é composto pelas seguintes partes:

Considerações iniciais: apresentação sumarizada da fundamentação teórica do estudo e da justificativa para sua realização.

Revisão da literatura: apresentação detalhada da fundamentação teórica do estudo, abordando aspectos relativos ao câncer do colo do útero e à regionalização da atenção oncológica em Minas Gerais.

Objetivos: apresentação do objetivo geral e dos objetivos específicos da dissertação.

Artigo original: artigo formato para submissão no periódico *Gynecologic Oncology*, contendo introdução, métodos, resultados, discussão, referências, tabelas e figuras.

Referências: referências utilizadas na elaboração da dissertação, com exceção daquelas empregadas exclusivamente no artigo.

Considerações finais

Anexos e apêndice

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O câncer do colo do útero (CCU) é o quarto tipo de câncer mais incidente em mulheres no mundo, apresentando distribuição e mortalidade mais elevadas nos países de baixa e média renda (BRAY *et al.*, 2018). Devido a sua etiologia e forma de desenvolvimento, possui elevado potencial de prevenção e tratamento em fases iniciais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Assim, a implementação de programas de rastreamento, o acesso ao diagnóstico precoce e o tratamento oportuno têm sido importantes fatores para redução da morbimortalidade associada a esse câncer (PETO *et al.*, 2014; VACCARELLA *et al.*, 2013). As desigualdades no acesso a esses serviços relacionam-se com as marcantes disparidades na morbimortalidade do CCU nas diferentes regiões geográficas (DENNY *et al.*, 2017; VACCARELLA *et al.*, 2013).

No Brasil, a taxa de incidência do CCU é de 12,2/100.000 mulheres por ano, colocando-o como o terceiro tipo de câncer mais frequente em mulheres (FERLAY *et al.*, 2018). Sua incidência e taxa de mortalidade são bastante desiguais entre as cinco regiões do país (BARBOSA *et al.*, 2016; INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019). Minas Gerais apresenta taxa de incidência de 6,9/100 mil mulheres e notáveis diferenças na morbimortalidade relacionada a esse câncer entre a suas macrorregiões, assim como observado em nível nacional (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2018).

A Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer tem como um de seus princípios a “organização de redes de atenção regionalizadas e descentralizadas, com respeito a critérios de acesso, escala e escopo” (BRASIL, 2013a, p. 2). Nesse sentido, em Minas Gerais, o Plano Diretor de Regionalização (PDR/MG) têm sido um importante instrumento de planejamento e gestão para descentralização dos serviços visando garantir o acesso, considerados os princípios da integralidade, equidade e economia de escala. Apesar desse processo de territorialização proposto pelo PDR/MG, as desigualdades socioeconômicas regionais observadas no estado ainda se refletem no setor saúde, havendo forte concentração de serviços da atenção oncológica em algumas macrorregiões (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010). Essa desigualdade na assistência à saúde pode refletir nos mais variados desfechos em saúde, como na sobrevida de pacientes com câncer do colo do útero.

A sobrevida é uma medida de desfecho em saúde de grande importância para a avaliação da efetividade de programas de controle de agravos (DE ANGELIS *et al.*, 2013;

ELLIS *et al.*, 2014). No Brasil, os estudos de sobrevida de pacientes com CCU são escassos, sendo os existentes geralmente restritos a uma unidade hospitalar (CARMO; LUIZ, 2011; MASCARELLO; ZANDONADE; AMORIM, 2013; ALVES *et al.*, 2017; CARNEIRO *et al.*, 2017). Dentre os fatores distais que podem influenciar na sobrevida de mulheres com CCU, o local de residência é de particular interesse, uma vez que pode refletir questões relacionadas ao acesso e à qualidade dos serviços de saúde, bem como desigualdades regionais socioeconômicas e de outras naturezas. Variações regionais na sobrevida são explicadas por diversos fatores, a depender do contexto em que estão inseridas. Podem estar relacionadas a fatores individuais, clínicos e assistenciais. No cenário avaliado neste estudo, tem-se como “local de residência” as macrorregiões de saúde do estado de Minas Gerais, que constituem o nível mais complexo da regionalização dos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), no qual está organizada a atenção oncológica.

Tendo em vista o contexto mencionado de desigualdade regional em Minas Gerais, inclusive na oferta e acesso aos serviços de saúde do setor público, avaliamos se a sobrevida de mulheres com CCU apresenta variação regional. O prognóstico desse câncer guarda forte relação com o diagnóstico e tratamento oportunos, que refletem na sobrevida da paciente. Não tendo sido encontrado nenhum estudo no país delineado para avaliar a associação entre local de residência e sobrevida de mulheres com CCU, este estudo apresenta relevância por avaliar essa questão justamente num contexto territorial de regionalização da saúde. Para isso, utilizamos uma base populacional que relacionou dados de sistemas de informação do SUS, permitindo a reconstituição do histórico assistencial de pacientes que foram submetidas a tratamento oncológico no SUS.

Desse modo, o presente estudo tem como objetivo avaliar a associação entre a macrorregião de residência e a sobrevida em mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero submetidas a radioterapia e/ou quimioterapia no SUS entre 2002 e 2010, em Minas Gerais.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Câncer do colo do útero

3.1.1 Fatores de risco

Diversos fatores têm sido implicados na etiologia do câncer do colo do útero (CCU). O mais importante deles é a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV), considerada causa necessária para o desenvolvimento desse tipo de câncer (WALBOOMERS *et al.*, 1999; BOSCH *et al.*, 2002; CROSBIE *et al.*, 2013). As infecções por HPV ocorrem, em sua maioria, pelo contato sexual (HOFFMAN *et al.*, 2014). Os HPV são classificados pelo seu risco oncogênico de acordo com a sua capacidade de causar lesões malignas, incluindo o CCU (MUÑOZ *et al.*, 2003). Aqueles de alto risco, incluindo os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45 e 58, juntamente com outros menos comuns, respondem por aproximadamente 95% dos casos de CCU. O HPV 16 é considerado o mais carcinogênico, sendo a ele atribuído a ocorrência de 55% de todos os casos desse tipo de câncer (HOFFMAN *et al.*, 2014). Estima-se que, juntos, os HPV 16 e 18 respondam por 70% de todos os casos de CCU (CLIFFORD *et al.*, 2006; CROSBIE *et al.*, 2013).

O curso da infecção genital por HPV varia entre os indivíduos e ao longo do tempo. A expressão pode ser produtiva, levando a formação de novos vírus, ou neoplásica, resultando em doença pré-invasiva ou maligna. Na maior parte dos casos, as infecções proliferativas e neoplásicas são subclínicas, podendo ser caracterizadas ainda como transitórias ou persistentes. O desenvolvimento para a neoplasia é a evolução menos frequente dessas infecções, o que sugere que fatores ligados aos indivíduos e ao ambiente determinam o desenvolvimento da neoplasia (HOFFMAN *et al.*, 2014).

Dentre os demais fatores que têm sido associado ao risco de desenvolvimento de CCU, muitos relacionam-se com o risco de infecção oncogênica por HPV (HOFFMAN *et al.*, 2014). Tais fatores incluem a imunossupressão, especialmente aquela ocasionada pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (DENSLOW *et al.*, 2014), o tabagismo (ROURA *et al.*, 2014), a sexarca precoce (PLUMMER; PETO; FRANCESCHI, 2012), a multiplicidade de parceiros sexuais (LIU *et al.*, 2015), a paridade elevada (INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, 2006) e o uso prolongado de contraceptivos hormonais (INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, 2007). A ausência de rastreamento periódico para CCU também pode ser citada como um fator de risco, uma vez que

a maioria das comunidades que adotaram essa prática apresentou redução da incidência desse câncer (HOFFMAN *et al.*, 2014).

3.1.2 Tipos histológicos e história natural da doença

Os tipos histológicos mais comuns de CCU são o carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma. Os tumores de células escamosas são os mais frequentes, correspondendo a 70% de todos os casos (HOFFMAN *et al.*, 2014), chegando a mais de 80% no Brasil, segundo levantamento de Registros Hospitalares de Câncer (THULER; DE AGUIAR; BERGMANN, 2014). Podem ser divididos em carcinomas queratinizados e não queratinizados. Os adenocarcinomas representam de 20 a 25% de todos os CCU e surgem de células colunares produtoras de muco da endocérvice. Devido a sua origem, são frequentemente ocultos e podem apresentar-se em estágio avançado quando se tornam clinicamente evidentes. Existem diversos padrões histológicos de apresentação dos adenocarcinomas: mucinoso (mais comuns), endometriode, seroso, células claras e mesonéfrico (HOFFMAN *et al.*, 2014).

Outros tumores de histologia menos comum incluem os carcinomas mistos, ou adenoescamosos, cujo componente escamoso é pouco diferenciado. Existem ainda os tumores neuroendócrinos do colo do útero, que são raros e incluem tumores de células grandes e de células pequenas do colo uterino. São altamente agressivos, mesmo em estágio inicial. Raramente, sarcomas e linfomas malignos localizam-se no colo do útero (HOFFMAN *et al.*, 2014).

O CCU pode se originar da mucosa superficial do colo do útero ou de dentro do canal vaginal. O carcinoma do colo do útero cresce localmente, podendo se estender em continuidade para o útero e tecidos paracervicais, bem como para órgãos pélvicos (WIEBE; DENNY; THOMAS, 2012). O tumor pode ainda se disseminar para linfonodos regionais e, mais tarde, metastatizar por via hematogênica para estruturas mais distantes, sendo que as mais comuns incluem linfonodos para-aórticos, mediastinais e supraclaviculares, pulmões, fígado e ossos (WIEBE; DENNY; THOMAS, 2012).

Mais especificamente, o carcinoma de células escamosas desenvolve-se a partir de lesão displásica pré-existente, quase sempre subsequente à infecção persistente por HPV (BOSCH *et al.*, 2002). A progressão da displasia para o câncer invasivo pode ocorrer em um período variável de tempo, mas de modo geral é lenta (HOFFMAN *et al.*, 2014). A carcinogênese se dá

provavelmente como resultado de uma interação entre fatores ambientais, imunidade do hospedeiro e variações genômicas nas células somáticas (HOFFMAN *et al.*, 2014).

O padrão de drenagem linfática do colo do útero define, em geral, a disseminação do tumor. Ao atingir camadas mais profundas até o estroma, penetra os capilares sanguíneos e os canais linfáticos (HOFFMAN *et al.*, 2014). Com a progressão do acometimento linfático, a invasão local aumenta, até que se torne extensiva. A invasão do espaço linfovascular é considerada um indicador de mau prognóstico, embora não esteja considerada no estadiamento clínico (HOFFMAN *et al.*, 2014).

Quando a extensão alcança a parede lateral da pelve, com frequência ocorre bloqueio ureteral, resultando em hidronefrose. A bexiga também pode ser invadida por extensão do tumor e no reto essa invasão é menos comum devido à separação anatômica do colo uterino (HOFFMAN *et al.*, 2014). As metástases à distância ocorrem em decorrência de disseminação hematogênica, sendo pulmões, os ovários, fígado e ossos os órgãos mais frequentemente afetados (HOFFMAN *et al.*, 2014).

3.1.3 Prevenção

Devido a sua etiologia e desenvolvimento, o câncer do colo do útero é um dos tipos de câncer com maior potencial de prevenção e tratamento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). O estágio pré-câncer apresenta longa duração, variando de 10 a 20 anos, o que possibilita a detecção e o tratamento oportunos antes da progressão para o câncer invasivo (SCHIFFMAN; CASTLE, 2005; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). O exame citológico de rastreamento do colo do útero (Papanicolaou) detecta a maioria das neoplasias do colo do útero durante essa fase pré-maligna, quando os resultados do tratamento são ideais. A especificidade do exame de Papanicolaou é alta, em torno de 98%. Contudo, as estimativas da sensibilidade do teste são variáveis, tendendo a ser mais baixas. Essa limitação é compensada principalmente pela recomendação da realização periódica do exame ao longo da vida (HOFFMAN *et al.*, 2014).

No Brasil, as “Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero” orientam sobre as principais condutas relacionadas à prevenção e ao rastreamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016). O exame citopatológico deve ser ofertado para mulheres de 25 a 64 anos que já tiveram relação sexual uma vez por ano, e a cada três anos após dois exames

anuais consecutivos com resultados negativos. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016). O Quadro 01 apresenta um resumo das recomendações para conduta inicial frente a resultados alterados de exames de Papanicolaou no SUS.

Quadro 01. Recomendações para conduta inicial frente a resultados alterados de exames citopatológicos nas unidades de atenção básica do Sistema Único de Saúde (SUS).

Diagnóstico citopatológico		Faixa etária	Conduta inicial
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)	Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	< 25 anos	Repetir em 3 anos
		Entre 25 e 29 anos	Repetir citologia em 12 meses
		≥ 30 anos	Repetir citologia em 6 meses
	Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)		Encaminhar para colposcopia
Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Células atípicas de origem indefinida (AOI)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Lesão de Baixo Grau (LSIL)		< 25 anos	Repetir em 3 anos
		≥ 25 anos	Repetir citologia em 6 meses
Lesão de Alto Grau (HSIL)			Encaminhar para colposcopia
Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão			Encaminhar para colposcopia
Carcinoma escamoso invasor			Encaminhar para colposcopia
Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor			Encaminhar para colposcopia

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016.

A pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio (PNAD) de 2008 evidenciou que 84,8% das mulheres brasileiras entre 25 e 59 anos de idade relataram ter feito pelo menos um exame Papanicolaou nos três anos precedentes à pesquisa, havendo disparidades na cobertura entre as

mulheres de menor renda e entre aquelas residentes nas regiões Norte e Nordeste (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010). Segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2013, 79,4% das mulheres no Brasil realizaram o exame Papanicolaou nos últimos três anos, sendo essa prevalência menor para mulheres na faixa etária de 55 a 64 anos (71,0%) e sem instrução ou com ensino fundamental incompleto (72,1%) (OLIVEIRA *et al.*, 2018). O Brasil tem como meta, no âmbito do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis, alcançar uma cobertura de 85% na realização do Papanicolaou em mulheres na faixa etária preconizada até o ano de 2022 (BRASIL, 2011c).

Um estudo realizado em 2012 e 2013 com dados do Programa de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ) mostrou que apenas metade das unidades de saúde da rede básica do Brasil apresentava estrutura adequada para a realização do rastreamento do CCU (TOMASI *et al.*, 2015). O mesmo estudo evidenciou que somente 30% das equipes de atenção básica apresentava processo de trabalho adequado para detecção do câncer do colo do útero (TOMASI *et al.*, 2015).

A implementação de programas de rastreamento têm contribuído substancialmente para a redução da morbimortalidade do CCU, conjuntamente com o acesso precoce ao diagnóstico e com o tratamento de lesões pré-cancerosas e do câncer invasivo. Essas práticas têm ocorrido principalmente em países de alta renda (ARBYN *et al.*, 2009; BRAY *et al.*, 2012; DENNY *et al.*, 2017; PETO *et al.*, 2004; QUINN *et al.*, 1999; VACCARELLA *et al.*, 2013). Nesse sentido, é preocupante que em algumas regiões a incidência e a mortalidade desse câncer sejam ainda tão elevadas. Diferenças no acesso a serviços de prevenção, rastreamento, diagnóstico e tratamento são marcantes entre países de alta renda e aqueles de baixa e média renda, o que pode explicar parte das disparidades observadas na epidemiologia do CCU no mundo (DENNY *et al.*, 2017; VACCARELLA *et al.*, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

No campo da prevenção, há pouco mais de uma década tem sido implementada a vacinação contra o HPV em alguns países em territórios, inclusive no Brasil. Uma meta-análise publicada recentemente mostrou efetividade da vacina na redução de infecções por HPV e de lesões pré-cancerosas em até oito anos de seguimento pós-vacinação (DROLET *et al.*, 2019).

3.1.4 Diagnóstico e estadiamento

As mulheres diagnosticadas com CCU podem apresentar ou não sintomas. Os possíveis sintomas no estágio inicial incluem corrimento vaginal líquido sanguinolento, com tendências de aumento em intensidade do sangramento com o crescimento do tumor (HOFFMAN *et al.*, 2014). O exame físico para a maioria das mulheres com CCU é normal. A avaliação histológica é o primeiro instrumento para diagnóstico de CCU (Papanicolaou). Conforme já mencionado, esse exame tem sensibilidade baixa, sendo o seu poder de prevenção justificado pelo rastreamento periódico. Na presença de resultados anormais no Papanicolaou, procede-se à colposcopia. Caso a colposcopia apresente resultados insatisfatórios ou em pacientes com doença de alto grau, a conização a frio pode ser performada. Destaca-se que as biópsias de punção ou amostras obtidas com conização são as mais precisas para avaliação de invasão de câncer do colo do útero (HOFFMAN *et al.*, 2014).

Os sistemas de estadiamento são importante porque avaliam a evolução das neoplasias malignas para predição da sobrevida e o manejo terapêutico dos pacientes. O Sistema TNM de Classificação de Tumores Malignos, desenvolvido pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), tem como base a avaliação da dimensão do tumor primário (representada pela letra T), a extensão de sua disseminação para linfonodos regionais (representada pela letra N) e a presença de metástase à distância (representada pela letra M) (BRASIL, 2016; UICC, 2009). Cada categoria do estadiamento clínico apresenta subcategorias, indicadas por números: T1 a T4 para o tumor primitivo, N0 a N3 para o acometimento linfático e M0 a M1 para as metástases. A combinação dessas subcategorias determinam os estádios clínicos, que variam de I a IV (BRASIL, 2016).

As contribuições da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) na classificação de tumores têm sido de grande importância, tendo sido compatibilizadas e incorporadas à classificação TNM proposta pela UICC, conforme apresentado nos Quadros 02 e 03 (FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 2014; HOFFMAN *et al.*, 2014).

Quadro 02. Classificação TNM para câncer do colo do útero e estádios FIGO correspondentes para Tumor Primário.

TNM Categorias	FIGO Estádios	Características
T – Tumor Primário		
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Sem evidência de tumor primário
Tis	¹	Carcinoma in situ
T1	I	Tumor confinado ao colo uterino (extensão ao corpo uterino deve ser desprezada)
T1a	IA	Carcinoma invasivo, diagnosticado somente por microscopia. Invasão máxima de 5 mm e profundidade máxima de 7 mm
T1a1	IA1	Invasão estromal ≤ 3 mm e extensão ≤ 7 mm
T1a2	IA2	Invasão estromal > 3 e ≤ 5 mm e extensão ≤ 7 mm
T1b	IB	Lesão clínica confinada ao colo uterino ou lesão microscópica maior que T1a/IA
T1b1	IB1	Lesão clínica ≤ 4 cm em sua maior dimensão
T1b2	IB2	Lesão clínica > 4 cm em sua maior dimensão
T2	II	Extensão além do útero, mas não à parede pélvica ou terço inferior da vagina
T2a	IIA	Sem invasão parametrial
T2a1	IIA1	Lesão clínica ≤ 4 cm em sua maior dimensão
T2a2	IIA2	Lesão clínica > 4 cm em sua maior dimensão
T2b	IIB	Com invasão parametrial
T3	III	Extensão até a parede pélvica, envolve o terço inferior da vagina, causa hidronefrose ou rim não funcional
T3a	IIIA	Tumor envolve terço inferior da vagina
T3b	IIIB	Extensão até a parede pélvica, ou causa hidronefrose/rim não funcional
T4	IV	Extensão para além da pelve verdadeira ou invasão (confirmada por biópsia) da mucosa da bexiga e/ou reto. Edema bolhoso vesical apenas não permite alocação em T4
T4a	IVA	Invasão da mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso vesical apenas não permite alocação em T4
T4b	IVB	Extensão para além da pelve verdadeira
N – Linfonodos		
NX		Linfonodos regionais não acessados
N0		Sem metástase para linfonodos regionais
N1		Metástase para linfonodos regionais
M – Metástase à distância		
M0		Sem metástase à distância
M1		Metástase à distância (incluindo implantes peritoneais, linfonodos supraclaviculares, mediastinais ou paraaórticos, e pulmão)

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.

¹ A FIGO não inclui mais Estádio 0 (Tis).

Fonte: UICC, 2009; FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 2014; HOFFMAN *et al.*, 2014.

Quadro 03. Agrupamento TNM – câncer do colo do útero.

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
Estádio IA1	T1a1	N0	M0
Estádio IA2	T1a2	N0	M0
Estádio IB	T1b	N0	M0
Estádio IB1	T1b1	N0	M0
Estádio IB2	T1b2	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio IIA	T2a	N0	M0
Estádio IIA1	T2a1	N0	M0
Estádio IIA2	T2a2	N0	M0
Estádio IIB	T2b	N0	M0
Estádio III	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T3a	N0	M0
Estádio IIIB	T3b	N0, N1	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estádio IVA	T4	N0, N1	M0
Estádio IVB	Qualquer T	N0, N1	M1

Fonte: UICC, 2009.

Estudos mostram que o diagnóstico do CCU ocorre tardiamente em mulheres no Brasil (RENNA JR; SILVA, 2018; THULER; DE AGUIAR; BERGMANN, 2014). Em análise realizada a partir de Registros Hospitalares de Câncer no país (n = 37.638), observou-se que 70,5% dos casos foram diagnosticados em estágio clínico avançado ($\geq$ IIB) da doença. Neste estudo, o principal fator associado ao diagnóstico tardio foi o tipo histológico carcinoma de células escamosas. Além disso, verificou-se que mulheres pretas e com menor escolaridade eram mais frequentemente diagnosticadas em estágio avançado (THULER; DE AGUIAR, BERGMANN, 2014). Renna Jr. e Silva (2018) observaram resultados semelhantes para uma população de mulheres com CCU identificadas também em Registros Hospitalares de Câncer do país (n = 65.843), com mais da metade dos casos com registro de diagnóstico tardio, sendo que mulheres com menor nível socioeconômico, indígenas e negras tiveram maiores chances de apresentá-lo.

3.1.5 Tratamento

O tratamento em pacientes com CCU invasivo pode variar, sendo determinado pelo estadiamento, condições clínicas e fatores individuais, como a idade e o desejo de preservação

da fertilidade. É baseado em cirurgia, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) e em combinações dessas estratégias terapêuticas (HOFFMAN *et al.*, 2014; INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2000; SANTOS *et al.*, 2019).

De modo geral, recomenda-se o tratamento cirúrgico nos estádios iniciais, quimioterapia concomitante com radioterapia para estádios IIA a IVA e quimioterapia para os tumores metastáticos ou recorrentes. Tumores classificados a partir do estágio IIB não são usualmente tratados primariamente por cirurgia, sendo a quimioirradiação indicada (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2017; WIEBE; DENNY; THOMAS, 2012).

As recomendações de tratamento para pacientes diagnosticadas em estágio IA são predominantemente cirúrgicas. Para mulheres com desejo de manutenção da fertilidade, recomenda-se a conização. Nesse caso, se as margens do cone não estiverem livres de qualquer neoplasia, deve-se repetir a conização ou realizar uma traquelectomia. O tratamento para mulheres com prole definitiva inclui também a histerectomia simples ou radical (CALABRICH *et al.*, 2017; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2017; INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2000). A braquiterapia é citada como uma alternativa de tratamento no estágio IA1 em pacientes idosas ou com contraindicação absoluta de tratamento cirúrgico, segundo protocolo do INCA do ano 2000 (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2000). O INCA também cita como opção de tratamento para estágio IA2 radioterapia externa pós-operatória para casos especiais e radioterapia exclusiva para pacientes não elegíveis para cirurgia (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2000).

Os casos diagnosticados nos estádios IB a IIA são aqueles cujas lesões restringem-se ao colo uterino. Podem ser tratados por cirurgia ou quimiorradioterapia. Fatores clínicos, como estágio menopáusico, idade, doenças concomitantes, histologia do tumor e diâmetro do colo uterino devem ser considerados para escolha da melhor opção terapêutica (HOFFMAN *et al.*, 2014). A literatura tem mostrado resultados similares para tratamentos em estádios IB1 a IIA1 com cirurgia com ou sem terapia adjuvante ou radioterapia, embora o perfil de toxicidade dessas opções varie (WIEBE; DENNY; THOMAS, 2012). Destaca-se que a disponibilidade de recursos influencia na escolha do tratamento dessas pacientes, assim como outros fatores relacionados ao tumor e ao indivíduo. Segundo a FIGO, o tratamento cirúrgico padrão para

esses estádios (IB1 a IIA1) é a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica (WIEBE; DENNY; THOMAS, 2012).

As recomendações terapêuticas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) para o estágio IB1 incluem opções cirúrgicas (histerectomia radical e linfadenectomia pélvica; traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica para pacientes selecionadas que desejam preservar fertilidade), radioterapia ou braquiterapia para pacientes não candidatas a cirurgia e tratamento adjuvante para pacientes com fatores patológicos de risco intermediário ou alto (RT ou quimiorradioterapia) (CALABRICH *et al.*, 2017; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2017). O protocolo do INCA para pacientes em estágio IB1 e IB2 também indica tratamento constituído por histerectomia radical com linfadenectomia pélvica mais RT externa pós-operatória (de acordo com achados histopatológicos) ou RT exclusiva (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2000).

A SBOC recomenda a histerectomia total com linfadenectomia pélvica para tumores IIA1. Já para os estádios IB2 e IIA2, o tratamento primário recomendado é a radioterapia concomitante a quimioterapia, seguido de braquiterapia. Recomendam ainda o tratamento adjuvante para estádios IB2 – IIA constituído de RT externa em pacientes com risco intermediário (aquelas que apresentam pelo menos dois dos seguintes fatores: tumor > 4 cm, > 1/3 de invasão estromal, invasão linfovascular) ou radioterapia concomitante a quimioterapia seguido de braquiterapia em pacientes de alto risco (aquelas que apresentam pelo menos um dos seguintes critérios: linfonodo pélvico positivo, margem positiva, invasão do paramétrio) (CALABRICH *et al.*, 2017). O INCA recomenda, para o estágio IB2, RT exclusiva ou histerectomia abdominal radical e linfadenectomia pélvica com RT externa (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2000).

Para o CCU em estágio localmente avançado (IIB a IVA), o tratamento tem como principal componente a radioterapia, sendo tanto a radiação pélvica quanto a braquiterapia comumente utilizadas. As evidências apontam que o uso concomitante da quimioterapia e da radioterapia aumentam significativamente a sobrevida global e livre da doença, sendo essa associação o tratamento padrão nesses casos (CALABRICH *et al.*, 2017; HOFFMAN *et al.*, 2014; WIEBE; DENNY; THOMAS, 2012).

A SBOC recomenda que se considere, para casos de recorrência local (estádio IVB), a quimiorradioterapia em pacientes sem tratamento radioterápico prévio, a cirurgia

(histerectomia ou exenteração pélvica) em pacientes previamente irradiadas e a quimioterapia paliativa em pacientes que já passaram por RT e não são candidatas a cirurgia (CALABRICH *et al.*, 2017). Nos casos de doença sistêmica, a recomendação é de esquemas de quimioterapia paliativa (CALABRICH *et al.*, 2017). O INCA pontua que no estágio IVB deve-se avaliar cada caso, sendo a QT, RT e cirurgias paliativas indicadas após avaliação (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2000).

Após a abordagem dos fatores de risco e de aspectos clínicos, histológicos e terapêuticos acerca do câncer do colo do útero, analisaremos a seguir aspectos epidemiológicos desse câncer, com sua distribuição e morbimortalidade no mundo, no Brasil e em Minas Gerais.

3.2 Epidemiologia do câncer do colo do útero

3.2.1 No mundo

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) lideram as causas de óbito em nível global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b), tendo sido responsáveis por 71% das mortes em todo o mundo em 2016 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a). No mesmo período, somente o câncer foi o responsável por 16% de todos os óbitos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a). Uma proporção ainda maior (75%) das mortes prematuras em adultos (30-69 anos) foram causadas por DCNT em 2016, sendo que os países de baixa e média renda sofreram grande impacto, respondendo por 78% de todas as mortes por DCNT e 85% das mortes prematuras por DCNT (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b).

Com os processos de transição demográfica e epidemiológica em curso, aponta-se que a carga de doenças relacionadas ao câncer nas próximas décadas será cada vez maior, especialmente nos países de baixa e média renda (BRAY, 2015). Entre 2006 e 2016, houve um aumento de 28% na incidência de câncer mundialmente, com maior incremento nos países de baixa e média renda (FITZMAURICE *et al.*, 2018). Para o ano de 2018, o Observatório Global do Câncer (*Global Cancer Observatory* – GLOBOCAN), ligado à Organização Mundial da Saúde (OMS), estimou a ocorrência de 18,1 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de mortes causadas por neoplasias (BRAY *et al.*, 2018).

O CCU é o quarto tipo de câncer mais frequentemente diagnosticado e também o quarto colocado em causas de morte por câncer em mulheres no mundo, com uma estimativa de 570.000 novos casos e 311.000 óbitos atribuídos a ele em 2018 (BRAY *et al.*, 2018). Nos países que apresentam Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) mais baixos, o CCU é o segundo

colocado em incidência e mortalidade, ficando atrás somente do câncer de mama. Em alguns países, em sua maioria localizados na África Subsaariana e no Sudeste Asiático, chega a ser o mais diagnosticado e a principal causa de morte por câncer em mulheres (BRAY *et al.*, 2018).

A disparidade relacionada à ocorrência de CCU pelo mundo pode ser ilustrada pelas taxas de incidência e mortalidade padronizadas por idade nas regiões que se situaram nos extremos das estimativas de 2018: a África Austral, com taxa de incidência de 43,1/100.000 mulheres e taxa de mortalidade de 20,0/100.000 mulheres, contrasta com as taxas de incidência e mortalidade da região da Austrália/Nova Zelândia (6,0/100.000 mulheres e 1,7/100.000 mulheres, respectivamente) e do Sudoeste Asiático (4,1/100.000 mulheres e 2,5/100.000 mulheres, respectivamente). Em termos relativos, as taxas de incidência padronizadas por idade são de sete a dez vezes menores na América do Norte, Austrália/Nova Zelândia e no Sudoeste Asiático em comparação com algumas regiões do continente africano (BRAY *et al.*, 2018). Para a América do Sul, as taxas de incidência e mortalidade foram de 15,2/100.000 mulheres e 7,1/100.000 mulheres, respectivamente, situando o continente em uma posição mediana com relação às demais regiões no mundo (BRAY *et al.*, 2018).

3.2.2 No Brasil

Segundo as estimativas do *GLOBOCAN* para 2018, o CCU figura como o terceiro tipo de câncer mais comum em mulheres no Brasil, apresentando taxas de incidência e mortalidade padronizadas por idade de 12,2/100.000 mulheres e 5,8/100.000 mulheres, respectivamente (FERLAY *et al.*, 2018). O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima que, para cada ano do triênio 2020-2022, 16.590 novos casos de CCU ocorrerão no Brasil (taxa de incidência padronizada de 12,6/100.000 mulheres), situando-o novamente como o terceiro tipo de câncer mais comum em mulheres no país (excetuando-se câncer de pele não melanoma) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019). Na estimativa anterior, feita para o biênio de 2018-2019, o risco foi estimado em 17,1/100.000 mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017).

No entanto, a ocorrência do CCU não se dá de forma homogênea no país: sem considerar os tumores de pele não melanoma, o CCU é o segundo mais incidente em mulheres nas regiões Norte (26,2/100.000 mulheres), Nordeste (16,1/100.000 mulheres) e Centro-Oeste (12,6/100.000 mulheres), enquanto que na região Sul (12,6/100.000 mulheres) ocupa a quarta

posição e na Sudeste (8,6/100.000 mulheres) a quinta posição dos tipos de câncer mais incidentes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019).

Com relação à mortalidade, o *GLOBOCAN* estimou, para 2018, taxa padronizada por idade igual a 5,8/100.000 mulheres no país (FERLAY *et al.*, 2018). Dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) indicam que, em 2015, ocorreram 5.727 óbitos por CCU no Brasil, resultando em uma taxa de mortalidade de 5,5/100.000 mulheres (padronizada pela população brasileira de 2010) (BRASIL, 2018). Para as regiões do país, essa taxa foi igual a 13,2 na região Norte, 7,1 na região Centro-Oeste, 6,6 na região Nordeste, 5,0 na região Sul e 4,0 na região Sudeste (BRASIL, 2018).

Estudos têm avaliado as tendências temporais na mortalidade por CCU no Brasil. Um deles foi realizado por Barbosa e col. (2016) e identificou o registro de 89.764 óbitos por CCU entre 1996 e 2010, com taxa de mortalidade padronizada variando de 8,0/100.000 mulheres no ano de 1996 a 6,4/100.000 mulheres em 2010. Esse estudo identificou tendência de redução das taxas de mortalidade para o Brasil no período analisado (1996 - 2010), com importantes variações regionais. Essa redução foi significativa nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul. A região Norte apresentou estabilidade, enquanto que na Nordeste observou-se tendência de aumento até o ano de 2006, seguida por um período de estabilidade (BARBOSA *et al.*, 2016).

Outro estudo de tendência temporal também evidenciou disparidades na mortalidade por CCU no Brasil em uma faixa temporal mais ampla (1980 a 2010) (GIRIANELLI; GAMARRA; SILVA, 2014). Observou-se redução da mortalidade ao longo desse período, com a exceção de municípios que não são capitais nas regiões Norte e Nordeste. O estudo também encontrou correlação inversa entre indicadores socioeconômicos e taxa de mortalidade pela neoplasia, evidenciando padrões de desigualdade (GIRIANELLI; GAMARRA; SILVA, 2014).

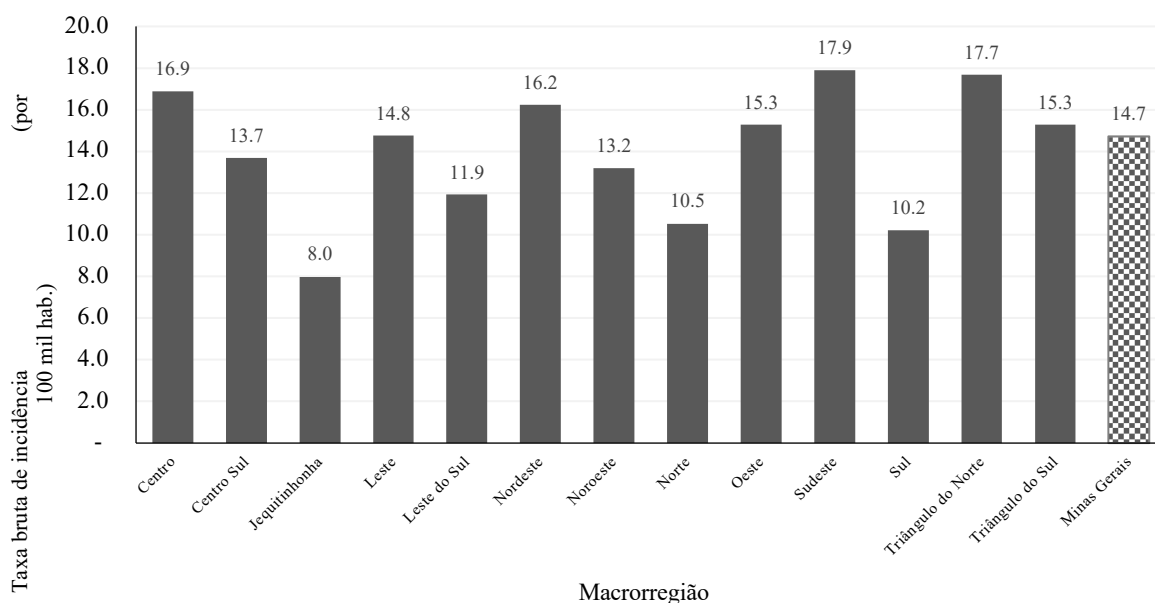
Guerra e col. (2017) analisaram as taxas de mortalidade por câncer no Brasil nos anos 1990 e 2015 a partir de estimativas de carga global de doença e verificaram queda de 33,9% entre os dois anos nas taxas de mortalidade ajustada para o câncer do colo do útero. Essa queda variou por estado, sendo mais atenuada no Maranhão (-11,1%) e mais expressiva no Distrito Federal (-51,0%), evidenciando, novamente, padrão heterogêneo de redução da mortalidade no território brasileiro (GUERRA *et al.*, 2017).

3.2.3 Em Minas Gerais

Segundo estimativas do INCA, Minas Gerais apresenta taxa de incidência (por 100.000 mulheres) ajustada por idade de CCU igual a 6,9 (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019). No contexto da região Sudeste, essa taxa é superior àquela estimada para o estado de São Paulo (5,9) e inferior àquelas dos estados do Rio de Janeiro (12,8) e Espírito Santo (10,3). O CCU ocupa a quarta posição nos tumores malignos mais frequentes em mulheres em Minas Gerais (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019).

Estimativas da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) de incidência bruta (por 100.000 habitantes) para o estado e para cada um das macrorregiões são mostradas no Gráfico 01. Observa-se que as macrorregiões com maiores taxas de incidência para o período foram a Sudeste, Triângulo do Norte, Centro e Nordeste, enquanto que as macrorregiões Jequitinhonha, Norte e Sul apresentaram as menores taxas.

Gráfico 01. Taxas brutas de incidência (por 100.000 habitantes) para o câncer do colo do útero em Minas Gerais e suas macrorregiões, 2014.



Fontes: Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) – Belo Horizonte e Poços de Caldas. MS/DATASUS/Sistema de Informação sobre Mortalidade; Censo 2010 e Projeção Populacional – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); SES/MG, 2012 (Adaptado de SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2018).

Dados da SES/MG mostram que, em 2017, ocorreram 400 óbitos causados pelo CCU no estado, resultando em uma taxa de mortalidade de 3,8/100.000 mulheres. A SES/MG apresenta ainda as taxas brutas de mortalidade (por 100.000 mulheres) segundo a macrorregião de saúde de Minas Gerais: as menores taxas foram observadas para o Jequitinhonha (0,67), Norte (1,1), Noroeste (1,2) e Sul (1,4); já as taxas mais altas registradas foram aquelas das macrorregiões Leste (3,1), Leste do Sul (2,7), Centro Sul (2,6) e Centro (2,1) (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS, 2018).

A literatura aponta que a taxa de mortalidade vem caindo no estado. Um estudo observou tendência de redução da mortalidade por CCU (incluindo também câncer de útero porção não especificada¹) de cerca de 1,93% ao ano em Minas Gerais entre 1980-2005 (ALVES; GUERRA; BASTOS, 2009). Meira e colaboradores (2012) também evidenciaram redução significativa na taxa de mortalidade por esse câncer em Minas Gerais entre 1980 e 2009. Os investigadores observam que a ampliação das ações de prevenção e controle do CCU no final da década de 1990 foram concomitantes à redução observada. Segundo esse estudo (MEIRA *et al.*, 2012), a taxa de mortalidade em 1980 para Minas Gerais era de 20,3/100.000 mulheres, em contraste com a taxa observada em 2009 de 10,4/100.000 mulheres.

3.3 Sobrevida e câncer do colo do útero

As medidas epidemiológicas apresentadas até aqui - incidência e mortalidade - são de fundamental importância na saúde pública, sendo úteis no planejamento e na avaliação das ações de controle do CCU. Essas medidas, juntamente com a sobrevida, informam sobre a carga do câncer em diferentes regiões geográficas e entre os diferentes grupos populacionais, além de evidenciar o progresso das medidas de controle (ELLIS *et al.*, 2014). A sobrevida vem sendo cada vez mais utilizada na avaliação da efetividade de estratégias empregadas por sistemas de saúde para o controle dos diversos tipos de câncer (ELLIS *et al.*, 2014).

O *CONCORD-3* é um estudo global de monitoramento das tendências em sobrevida de câncer que incluiu dados de 322 registros populacionais de câncer de 71 países e territórios (ALLEMANI *et al.*, 2018). Nesse estudo, estimou-se a sobrevida relativa² em cinco anos

¹ O estudo opta por avaliar também os casos de câncer de útero porção não especificada, referindo-se a uma demonstração de que a maioria destes casos seria representada por casos de câncer de colo de útero (ALVES; GUERRA; BASTOS, 2009).

² A sobrevida relativa é a razão da proporção de sobrevida observada pela proporção de sobrevida esperada. Objetiva fornecer uma medida da probabilidade de sobreviver a uma determinada doença na ausência de outras causas (RUTHERFORD; DICKMAN; LAMBERT, 2012).

padronizada por idade com os pesos da *International Cancer Survival Standard*. Considerou-se para tal apenas casos de câncer invasivo (pacientes com câncer *in situ* não foram incluídos) (ALLEMANI *et al.*, 2018). Os resultados do *CONCORD-3* para o CCU são referentes a 660.744 mulheres de 295 registros de câncer em 64 países. A faixa global de sobrevida relativa em cinco anos é ampla, situando-se próxima da faixa entre 50 e 70%. Para mulheres diagnosticadas entre 2010 e 2014, a sobrevida em cinco anos foi de 70% ou mais no Japão, Coréia do Sul, Taiwan, Dinamarca, Noruega, Suíça e Cuba. Na faixa de 60 a 69%, estão 29 países, dentre eles Canadá, Estados Unidos da América (EUA), Brasil, Porto Rico, China, Israel e Turquia. Argentina, Equador, Peru, Uruguai, Índia, Lituânia, Polônia e Rússia são alguns dos países com sobrevida em cinco anos estimada entre 50 e 59% no período de 2010 a 2014 (ALLEMANI *et al.*, 2018).

Na Europa, estimou-se sobrevida relativa em cinco anos (no período de 2000-2007) de 62%, variando de 57% no Leste Europeu a 67% nos Países Nórdicos (SANT *et al.*, 2015). As diferenças no estágio em que o câncer foi diagnosticado, relacionadas com a provisão e efetividade do rastreamento, são apontadas como provável razão para a variação de sobrevida observada no continente europeu (SANT *et al.*, 2015). Nos EUA, a sobrevida relativa em cinco anos é de 66,2%, de acordo com dados divulgados pelo *Nacional Cancer Institute*, com base no período de 2008 a 2014 (NOONE *et al.*, 2018).

Sankaranarayanan e colaboradores (2010) estimaram sobrevida relativa em cinco anos em 12 países de baixa e média renda localizados na África Subsaariana, América Central e Ásia. Os dados utilizados foram provenientes de registros de base populacional para diagnósticos realizados entre 1990 e 2001, e seguidos até 2003. Para China, Singapura, Coréia do Sul e Turquia, a sobrevida ficou entre 63 e 79%. Os países africanos incluídos na análise apresentaram baixas sobrevida: 13% em Uganda e 22% na Gâmbia. Costa Rica, o único país da América Central incluído, apresentou taxa de 53%. Os autores apontam correlação entre a variação na sobrevida e iniciativas para detecção precoce do câncer e nível de desenvolvimento de serviços de saúde (SANKARANARAYANAN *et al.*, 2010).

No Brasil, alguns estudos estimaram o tempo de sobrevida em pequenas regiões ou em unidades hospitalares, ou seja, com baixa representatividade da população geral do país. Carmo e Luiz (2011) avaliaram a sobrevida global em cinco anos a partir de registros hospitalares de 3.341 casos de CCU invasivos diagnosticados no Rio de Janeiro entre 1999 e 2004. Encontraram sobrevida de 48% (CARMO; LUIZ, 2011). No Espírito Santo, foi encontrada sobrevida global de 58,8% em cinco anos em estudo com 964 casos de CCU invasivo

identificados entre 2000 e 2005 (MASCARELLO; ZANDONADE; AMORIM, 2013). Um estudo realizado em Porto Alegre avaliou 269 casos de CCU invasivo de uma unidade hospitalar, registrados em 2005 e 2006, sendo observada sobrevida global em cinco anos de 67% (ALVES *et al.*, 2017). Em Bélem, sobrevida em cinco anos de 84% foi observada para uma amostra aleatorizada de 339 pacientes em um hospital referência para o câncer do colo do útero (CARNEIRO *et al.*, 2017). Dados do Registro de Câncer de Base Populacional do Hospital de Barretos de 2000 a 2015 evidenciaram sobrevida global em cinco anos de 70,7% (DA COSTA *et al.*, 2018).

A sobrevida de pacientes com CCU pode estar relacionada a fatores individuais, clínicos e também a fatores distais de natureza socioeconômica, demográfica e geográfica. O principal fator prognóstico para a sobrevida em casos de CCU é o estadiamento do tumor ao diagnóstico. Casos diagnosticados em estádios iniciais apresentam prognóstico consideravelmente mais favorável em comparação com aqueles diagnosticados em estádios mais avançados (BROOKFIELD *et al.*, 2008; CARMO; LUIZ, 2011; MASCARELLO; ZANDONADE; AMORIM, 2013; DOUINE, *et al.*, 2014; CARNEIRO *et al.*, 2017).

O papel prognóstico da idade na sobrevida em mulheres com CCU tem sido demonstrado (CHEN *et al.*, 2012; VAN DER AA *et al.*, 2008). No entanto, alguns estudos têm sugerido que o pior prognóstico de pacientes com idade mais avançada seria explicado pelo diagnóstico tardio em estádios avançados (BRUN *et al.*, 2003; DARLIN *et al.*, 2014; NOGUEIRA-RODRIGUES *et al.*, 2016; NOWAKOWSKI *et al.*, 2016). Assim, é inconsistente a evidência de efeito independente da idade nesse desfecho.

A relação entre histologia e sobrevida em CCU é conflituosa na literatura. Alguns estudos apontaram ausência de diferença significativa para tal relação dentre os três principais subtipos morfológicos - carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso (NOWAKOWSKI *et al.*, 2016; EMMETT *et al.*, 2018). Katanyoo, Sanguanrungrasirikul e Manusirivithaya (2012) mostraram que adenocarcinomas em casos localmente avançados apresentaram pior taxa de resposta ao tratamento em comparação com carcinoma de células escamosas, mas que esses efeitos não foram determinantes para a sobrevida. Já Yokoi e colaboradores (2017) relataram sobrevida significativamente pior para pacientes com histologia adenocarcinoma/carcinoma adenoescamoso em comparação com carcinoma de células escamosas também em casos de CCU localmente avançados.

As evidências sobre a influência de comorbidades na sobrevida de pacientes com CCU são inconsistentes na literatura. Brewer e colaboradores (2014) verificaram associação

independente entre comorbidades e sobrevida em pacientes na Nova Zelândia, sendo maior o efeito para a sobrevida global do que para a sobrevida específica. Esses achados foram consistentes com os resultados obtidos em um estudo australiano (DIAZ *et al.*, 2018). Já um estudo realizado no estado do Texas (EUA) verificou associação independente apenas entre comorbidades e sobrevida global, mas não com sobrevida específica (COKER; EGGLESTON; RAMONDETTA, 2009). Van der Aa e colaboradores (2008) também encontraram efeito independente de comorbidades na sobrevida de mulheres com CCU.

Fatores socioeconômicos, demográficos e geográficos também têm sido investigados como possíveis determinantes para sobrevida em CCU. Menor nível de educação foi associado com diagnóstico de CCU em estágio avançado (IBFELT *et al.*, 2012) e com menor sobrevida (VINCERŽEVSKIENE *et al.*, 2017). Estudos realizados nos EUA e na Dinamarca mostraram que fatores socioeconômicos, nível de educação e raça/cor não são determinantes independentes de sobrevida, sendo que a associação, quando presente, desaparece após ajuste por variáveis clínicas, tais como tratamento e estadiamento (COKER *et al.*, 2006; BROOKFIELD *et al.*, 2008; IBFELT *et al.*, 2013). Outro estudo, contudo, evidenciou que status socioeconômico menos favorecido e raça/etnia afroamericana apresentam associação com diagnóstico tardio e pior desfecho de sobrevida, mesmo após ajuste para estadiamento ao diagnóstico e idade (EGGLESTON *et al.*, 2006).

As conclusões acerca do efeito de raça/cor na sobrevida variam entre os estudos. Rauh-Hain e colaboradores (2013) identificaram, nos EUA, diferenças significativas na sobrevida de acordo com a raça mesmo após ajuste para estágio, idade, tratamento e histologia (RAUH-HAIN *et al.*, 2013). De maneira similar, outro estudo também identificou associação significativa e independente do estágio, idade e tratamento entre sobrevida e etnia na Califórnia (EUA), com mulheres afroamericanas apresentando menor probabilidade de sobrevida (LIM; ASHING-GIWA, 2011). Em oposição a esses achados, algumas investigações feitas também nos EUA e no Brasil evidenciaram que as disparidades raciais na sobrevida podem ser explicadas por variáveis tais como idade no diagnóstico, estadiamento, tratamento, variáveis clínicas, status socioeconômico e outras relacionadas ao acesso a serviços de saúde, não sendo raça/cor um preditor independente (MOVVA *et al.*, 2008; NOGUEIRA-RODRIGUES *et al.*, 2018; WERAGODA *et al.*, 2016).

O determinante para a sobrevida no CCU de maior interesse do presente estudo é o local de residência, que tem sido estudado em diferentes países e com diversificadas abordagens metodológicas (EGGLESTON *et al.*, 2006; MASCARELLO; ZANDONADE; AMORIM,

2013; MELAN *et al.*, 2017; WALTERS *et al.*, 2011; YU *et al.*, 2004). A heterogeneidade nos resultados observados nesses estudos é compreensível, uma vez que eles são realizados em contextos diversos em termos de acesso e qualidade de serviços de saúde, além de apresentarem distintas classificações de unidades territoriais. Na perspectiva de países com sistemas de saúde de acesso universal, como é o cenário do presente estudo, a avaliação da variação na sobrevida regional pode refletir questões relativas a desigualdades na estruturação e qualidade dos serviços de saúde nas regiões, ou ainda disparidades de outras naturezas que operem em fatores prognósticos do agravo estudado.

Walters e colaboradores (2011) analisaram a variação da sobrevida em pacientes com câncer em diversos sítios, incluindo o CCU, entre as redes de câncer da Inglaterra no período de 1991 a 2006. Observaram disparidades geográficas com relação a esse desfecho para o CCU, embora elas tenham se tornado menos marcante ao longo do tempo, levando os autores a concluir que a implementação de recomendações governamentais de forma padronizada em todas as regiões deverá reduzir essas desigualdades (WALTERS *et al.*, 2011). Em outro estudo realizado na Austrália, verificou-se variação de 40,9 a 78,8% na sobrevida relativa em cinco anos para o CCU entre 17 regiões de saúde, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa (YU *et al.*, 2004). Nesses dois estudos, tem-se como cenário países com sistemas de saúde de acesso universal. Fatores individuais, clínicos, assistenciais e sociodemográficos que sejam diferenciais entre as regiões avaliadas podem explicar parte das disparidades na sobrevida quando elas ocorrem.

3.4 Histórico das políticas de saúde para o câncer do colo do útero no Brasil

Por um longo período, o CCU recebeu pouca atenção de especialistas no Brasil. No final do século XIX e início do século XX, a maior parte das mulheres com CCU não eram submetidas a tratamento algum, uma vez que não tinham acesso a cuidados médicos. As chances de cura limitavam-se aos casos de tumores localizados e em estádios iniciais. A atuação do sistema público de saúde era mais restrita ao combate de epidemias e a questões sanitárias de áreas urbanas, não sendo voltada para a prevenção e controle de doenças crônico-degenerativas (TEIXEIRA, 2015).

No entanto, nas primeiras décadas do século XX, médicos discutiam sobre as técnicas terapêuticas mais adequadas para esse câncer e existia um relativo consenso de que a maneira mais eficaz de controlá-lo residia no diagnóstico precoce (TEIXEIRA, 2015). Esse diagnóstico

precoce, contudo, era entendido no contexto limitado do conhecimento da doença, e ocorria a partir da presença dos primeiros sintomas (sangramento anormal, dores etc.), e não incluía a compreensão de que essas mulheres já pudessem apresentar um câncer em estágio avançado (LÖWY, 2013).

O Serviço Nacional do Câncer (SNC), criado em 1942, é marca dos primórdios de uma política nacional de controle do câncer no Brasil. Era formado pelo Instituto de Câncer (atual INCA) e a Campanha Nacional Contra o Câncer (rede de hospitais estaduais e filantrópicos e instituições da sociedade civil), responsáveis pelas iniciativas de controle no câncer no Brasil até a década de 1960 (TEIXEIRA, 2015). O modelo de atenção às pessoas com CCU era oportunístico, com recrutamento de mulheres que iam aos consultórios por diversos motivos para investigação de tumores na cérvix. Esse atendimento, ressalta-se, ocorria em laboratórios ginecológicos de universidades, consultórios privados ou conveniados a serviços de saúde dos institutos de pensão e em hospitais públicos ou filantrópicos financiados pelo SNC (TEIXEIRA, 2015). No entanto, as ações preventivas tinham alcance limitado mesmo no Rio de Janeiro, que contava com dez ambulatórios preventivos. Algumas capitais mais desenvolvidas também contavam com serviços similares (TEIXEIRA, 2015).

Na perspectiva de ampliação das tímidas estratégias de prevenção existentes, a opção da técnica citológica (teste de Papanicolaou) como exame padrão vinha se impondo, uma vez que era a opção de baixo custo, rápida, que não necessitava de médicos especialistas ou aparelhagens de precisão, além de permitir o rastreamento de um número grande de mulheres em curto espaço de tempo. As primeiras iniciativas de emprego em larga escala do teste de Papanicolaou datam do início dos anos 1960 (TEIXEIRA, 2015).

Na década de 1960, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) cita o câncer do colo do útero como importante problema de saúde na América Latina, em um contexto em que países desenvolvidos iniciavam seus programas de prevenção e rastreamento (PORTO; HABIB, 2014). Reconheceu-se que as estratégias até então adotadas eram limitadas, e assim foram propostos programas específicos para o controle da doença, baseados especialmente no amplo rastreamento com o teste de Papanicolaou (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1972).

No Brasil, foi justamente na década de 1960 que as práticas de prevenção do CCU passaram a figurar no cenário da nascente Saúde Pública, iniciando um longo processo de lenta e desigual expansão pelo país (PORTO; HABIB, 2014; TEIXEIRA, 2015). A Fundação das Pioneiras Sociais tem destaque no início dessa história. Estabelecida em 1956 na cidade do Rio

de Janeiro, essa organização filantrópica exercia ações de educação e saúde, tendo uma de suas atuações voltadas para os desafios para o controle do CCU no Brasil. A Fundação expandiu-se para outros estados, criou hospitais especializados, atendimentos móveis, um centro de pesquisa e a primeira escola oficial de citopatologia em 1968, buscando aprimorar o método de rastreamento (PORTO; HABIB, 2014). O Hospital Aristides Maltez, no estado da Bahia, também tem relevância no período com sua atuação na elaboração de campanhas de prevenção do câncer do colo do útero, expandidas a partir de meados dos anos 1960 com o estabelecimento de uma rede de unidades de coleta nos municípios do Recôncavo Baiano (TEIXEIRA, 2015).

No final da década de 1960, um programa de controle do câncer do colo do útero foi estabelecido em Campinas e região, com base na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016). O programa atingiu números elevados de exames citológicos por ano e, no seu quarto ano de funcionamento, redução no número de lesões detectadas (PORTO; HABIB, 2014). Importantes características desse programa o conferiram um caráter inovador: a fim de dinamizar e aumentar a cobertura do rastreamento, a coleta do Papanicolaou era feita por profissionais de saúde sem formação médica em postos municipais e estaduais de saúde. Também foram feitos investimentos na formação de citotécnicos. Como legado, o programa deixou extensa rede de cooperação envolvendo universidade, postos de saúde, hospitais e instituições filantrópicas (TEIXEIRA, 2015).

A partir dessa iniciativa pioneira em Campinas, outras experiências de controle do CCU tiveram início no estado de São Paulo nos anos subsequentes. O Instituto São Camilo de Prevenção e Tratamento de Câncer Ginecológico foi criado em 1967 a partir de um convênio com a Secretaria Estadual de Saúde. Em 1968 foi inaugurado o Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas em Obstetrícia e Ginecologia (IBEPOG), entidade privada sem fins lucrativos que se voltou para a promoção de estudos e ações sobre o controle do CCU, também em parceria com o governo estadual de São Paulo (PORTO; HABIB, 2014; TEIXEIRA, 2015). Em um contexto internacional de fomento às ações preventivas e à atenção primária liderado pela OPAS na América Latina, o CCU passava a ser encarado no Brasil como uma questão de saúde pública, sendo agenda obrigatória de instituições filantrópicas e do Poder Executivo nos três níveis de governos. Ao longo da década de 1970, as ações de enfrentamento ao câncer continuariam a se expandir no país (TEIXEIRA, 2015).

Assim, ainda que com a predominância de um modelo de atenção à saúde hospitalocêntrico e curativo, observa-se a expansão das ações preventivas do câncer do colo do

útero, impulsionadas em 1973 com o lançamento do Programa Nacional de Controle do Câncer (PNCC), que previa a organização de uma rede nacional de controle da doença. Conveniado com a OPAS, o governo patrocinou a formação de citotécnicos, estimulou a normatização dos registros, auxiliou campanhas de rastreamento coordenadas por diferentes entidades, e instituiu o reembolso de todos os procedimentos realizados por hospitais e laboratórios particulares, a fim de atrair o capital privado (PORTO; HABIB, 2014; TEIXEIRA, 2015). O Programa de Controle do Câncer (PCC) tinha caráter similar ao PNCC e foi criado pelo Ministério da Previdência Social, vigorando de 1976 a 1980. Sua maior contribuição teria sido a universalização formal dos procedimentos de controle do câncer para o sistema previdenciário (TEIXEIRA, 2015).

A crise econômica no final dos anos 1970 refletiu em prejuízos nas políticas de enfrentamento do CCU, culminando na perda do seu destaque nas agendas governamentais e na redução de recursos para o controle da doença. Em meados dos anos 1980, o controle do câncer do colo do útero era ainda bastante limitado no país, com ações pontuais. O modelo de atenção à doença permitia a prevenção e detecção precoce apenas em iniciativas isoladas e esporádicas (PORTO; HABIB, 2014; TEIXEIRA, 2015). De modo geral, as atividades de atenção à saúde da mulher eram voltadas para o período gravídico-puerperal. Segundo pesquisa do INCA divulgada em 1984, apenas 7% das unidades básicas de saúde ofereciam o teste de Papanicolaou. Projeções da medicina previdenciária indicavam que menos de 16% das mulheres brasileiras com mais de 15 anos haviam se submetido ao exame (AQUINO *et al.*, 1986), o que evidencia a escassez das ações.

Em 1984, em meio ao processo de redemocratização do país, é criado o Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM). A concepção e formulação do programa tiveram grande influência dos movimentos feministas, que vinham acumulando conhecimento sobre as demandas das mulheres para além das especificidades reprodutivas predominantes na lógica biologizante da saúde. Assim, o PAISM é anunciado como uma abordagem inovadora baseada na atenção integral à saúde das mulheres (OSIS, 1998; TEIXEIRA, 2015). A preocupação com o controle do câncer do colo do útero era um alvo do PAISM, que fomentava ações educativas e a ampliação da oferta de exames citopatológicos em nível nacional (TEIXEIRA, 2015; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016).

Ainda na década de 1980, nas proximidades da promulgação da nova Constituição, foi constituído o Programa de Oncologia (PRO-ONCO), que incluía o projeto Expansão da Prevenção e Controle do Câncer Cervicouterino. O PRO-ONCO promoveu uma reunião

nacional, em 1988, que ficou conhecida como "Consenso sobre Periodicidade e Faixa Etária no Exame de Prevenção do Câncer Cervicouterino", tendo como produto uma série de recomendações técnicas (PORTO; HABIB, 2014; INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016).

A Constituição de 1988 representou uma mudança de paradigma para alguns setores, dentre eles o da saúde. O controle do câncer do colo do útero teve importante avanço ao longo dos anos 1990 dentro da perspectiva do nascente Sistema Único de Saúde (SUS) (PORTO; HABIB, 2014). Mesmo com o conhecimento científico disponível, investimentos governamentais e a normalização que favoreciam ampliação de ações no âmbito da saúde pública, o país ainda apresentou elevadas taxas de mortalidade por CCU por anos, refletindo a ausência de ações verdadeiramente estruturadas, abrangentes e contínuas (THULER, 2012).

O INCA, referência do SUS para o controle do câncer, lançou em 1996 o piloto do Programa Viva Mulher em seis localidades brasileiras: Curitiba (PR), Recife (PE), Distrito Federal, Rio de Janeiro (RJ), Belém (PA) e Estado de Sergipe (BRASIL, 2002a). Os objetivos principais do programa incluíam a ampliação do acesso ao exame de Papanicolaou e garantia do tratamento adequado para todos os casos identificados, tendo como alvo mulheres entre 35 e 49 anos (BRASIL, 2002a). Protocolos para padronização da coleta do exame citológico, seguimento dos casos e conduta subsequente foram desenvolvidos. Também foi introduzida a cirurgia de alta frequência (CAF) para o tratamento das lesões pré-invasivas do câncer com a adoção da abordagem "Ver e Tratar"³ (PORTO; HABIB, 2014; INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016).

Em 1998, antes da conclusão da fase piloto, o Ministério da Saúde (MS) lançou a Primeira Fase de Intensificação do Programa Viva Mulher. Foi feita uma campanha nacional de rastreamento entre 18 de agosto e 30 de setembro de 1998, atingindo todos os Estados e 98% dos municípios do Brasil, com a realização de mais de três milhões de exames citopatológicos (THULER, 2012; INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016). A implementação de uma campanha em massa de forma considerada abrupta recebeu críticas de diversos setores, especialmente devido às limitações de infraestrutura para sua condução (PORTO; HABIB, 2014).

³ Por meio da abordagem "Ver e Tratar" era possível realizar de imediato, em nível ambulatorial, biópsia e retirada de lesões precursoras de câncer ou câncer em fase inicial, apontados pelo exame citopatológico (BRASIL, 2002a).

Em 1999, foi instituído o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) para monitoramento e gerenciamento das ações. A partir desse ano, trabalhou-se na continuidade do Viva Mulher, com foco em sua ampliação e incorporação das experiências adquiridas até então (PORTO; HABIB, 2014). Uma nova campanha é realizada em abril de 2002, quando houve fortalecimento e qualificação da rede de atenção básica, tendo como público-alvo novamente mulheres entre 35 e 49 que ainda não haviam feito o exame preventivo ou que não o realizavam há mais de três anos. Nessa segunda fase do programa quase quatro milhões de mulheres foram atendidas (TEIXEIRA, 2015; INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016). Em 2010, o Plano de Ação para Redução da Incidência e Mortalidade por Câncer do Colo do Útero apontou algumas limitações do SISCOLO à época, ressaltando sua dificuldade de realizar a gestão de um modelo de rastreamento de base populacional organizado (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2010). Destacou-se o principal ponto fraco do sistema, que seria a gestão centrada nos exames, e não nas mulheres, o que não permitia identificar as usuárias que nunca haviam sido rastreadas ou que não o estariam sendo na periodicidade recomendada (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2010). Ressaltou-se também dificuldades de estruturação e manutenção de equipes gerenciais nos programas de rastreamento no âmbito das Secretarias Estaduais de Saúde e das Secretarias Municipais de Saúde, havendo prejuízo para a continuidade das ações (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2010).

Nos anos seguintes, o Viva Mulher transforma-se em um programa permanente para enfrentamento do CCU com a percepção de que uma política adequada de controle deveria ser baseada na oferta regular de exames citopatológicos no país (BRASIL, 2002a; TEIXEIRA, 2015). Mesmo com os problemas enfrentados pelas campanhas e com a ausência de estudos epidemiológicos que melhor avaliem suas atividades, pode-se dizer que o Viva Mulher foi responsável por considerável ampliação da cobertura do exame citopatológico no país, com crescimento da ordem de 80% entre 1995 e 2003, segundo número anual de exames registrado no SUS (TEIXEIRA, 2015).

Nos anos subsequentes, destaca-se a publicação da Política Nacional de Atenção Oncológica em 2005 que traz o controle do CCU como um de seus componentes fundamentais (BRASIL, 2005). Em 2006, o INCA publica a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas (BRASIL, 2006), padronizando os diagnósticos citopatológicos e orientando os profissionais envolvidos.

Ações para o fortalecimento da rede de prevenção, diagnóstico e tratamento do CCU foram lançadas em março de 2011 pelo governo federal. No mesmo ano, o MS instituiu os Comitês Gestores, Grupos Executivos, Grupos Transversais e os Comitês de Mobilização Social e de Especialistas, organizados em Redes Temáticas de Atenção à Saúde, que incluía a Rede de Prevenção e Qualificação do Diagnóstico e Tratamento do Câncer do Colo do Útero e Mama (BRASIL, 2011a). Ainda em 2011, foram publicadas pelo INCA as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, cuja atualização mais recente data de 2016 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016). Destaca-se, contudo, conforme apontado pelo grupo que realizou análise do controle de câncer do colo do útero no país em 2010, que as ferramentas disponíveis para informação, o modelo vigente de financiamento e as formas de captação de mulheres eram insuficientes, de modo que o modelo de rastreamento predominante no país era o oportunístico (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2010).

Uma normativa importante no contexto da atenção oncológica no Brasil foi a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, que assegura o direito de pacientes com neoplasia maligna comprovada receberem o primeiro tratamento no SUS no prazo máximo de 60 dias a partir do diagnóstico (BRASIL, 2012). Mais recentemente, essa lei foi alterada pela Lei nº 13.896 de 30 de outubro de 2019, com a inclusão de um ponto que coloca a necessidade de que os exames relacionados ao diagnóstico de neoplasias malignas sejam realizados no prazo máximo de 30 dias (BRASIL, 2019).

Em 2013, a Portaria nº 874/2013 instituiu a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS (BRASIL, 2013a). No mesmo ano, o SISCOLO foi integrado ao Sistema de Informação do Câncer de Mama (SISMAMA), constituindo o Sistema de Informação de Câncer (SISCAN) no âmbito do SUS (BRASIL, 2013b). Em seguida, em 2014, foram definidos os Serviços de Referência para Diagnóstico e Tratamento de Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero (SRC), bem como os incentivos financeiros de custo e investimento para sua implantação, critérios para habilitação das unidades e rol mínimo de exames necessários para o diagnóstico (BRASIL, 2014a). No mesmo ano, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), o MS iniciou a campanha de vacinação de meninas de 11 e 13 anos contra o vírus HPV, objetivando contribuir com as ações de prevenção do câncer do colo do útero (BRASIL, 2013c). Alterações posteriores ampliaram a faixa etária do público alvo feminino dessa vacina para 9 a 14 e foi estipulado o esquema de duas doses (0 e 6 meses) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Em 2014, quando a faixa etária alvo ainda era dos 11 aos 13 anos, a primeira campanha de vacinação foi feita em parceria com as escolas e foi estabelecida uma meta de cobertura vacinal de no mínimo 80% da população alvo, tendo sido alcançado 94,4% para a primeira dose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Contudo, a cobertura em 2014 para a segunda dose foi drasticamente menor: 40,8% no país, sem alcance da meta por nenhum estado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Em 2017, o Ministério da Saúde estimou que menos de 50% das meninas de 9 a 14 anos haviam recebido a segunda dose da vacina (Sistema de Informação do PNI/SIPNI/CGPNI/DEVIT/SVS/MS), evidenciando que essa importante estratégia de prevenção primária do CCU não estava cumprindo suas metas para operar no controle da doença no país.

A partir dessa recuperação histórica das políticas públicas relacionadas à prevenção e ao controle do câncer do colo do útero no Brasil, abordamos a seguir questões sobre a regionalização da atenção oncológica no estado de Minas Gerais, ressaltando a configuração das redes de atenção à saúde nas unidades territoriais das macrorregiões de saúde.

3.5 Regionalização e Atenção Oncológica em Minas Gerais

3.5.1 Redes de Atenção à Saúde

As transições demográficas e epidemiológicas no Brasil resultaram em uma tripla carga de doenças, envolvendo simultaneamente o enfrentamento de doenças infecciosas, doenças crônicas e seus fatores de risco e o crescimento das causas externas (MENDES, 2010). Nesse contexto, os sistemas de saúde contemporâneos vivem uma crise protagonizada pelos problemas decorrentes da fragmentação. No Brasil, essa crise se manifesta nos setores público e privado, fragmentados e voltados especialmente para as questões agudas e agudizações das condições crônicas. Desse modo, insere-se a proposta de reestruturação desses sistemas visando uma atuação mais integrada por meio das denominadas Redes de Atenção à Saúde (RAS). As RAS têm sido evidenciadas na literatura como importante ferramenta para melhoria da qualidade dos serviços e dos resultados em saúde, bem como para redução de custos e aumento da satisfação dos usuários (MENDES, 2010).

Nesse sentido, a Portaria nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010, estabeleceu diretrizes para organização das RAS no âmbito do SUS, definindo-as como "arranjos organizativos de ações e serviços de saúde, de diferentes densidades tecnológicas, que integradas por meio de sistemas de apoio técnico, logístico e de gestão, buscam garantir a integralidade do cuidado"

(BRASIL, 2010). De acordo com o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, "As Redes de Atenção à Saúde estarão compreendidas no âmbito de uma Região de Saúde, ou de várias delas, em consonância com diretrizes pactuadas nas comissões intergestores" (BRASIL, 2011b). Dentre as principais características das RAS, destacam-se a formação de relações horizontais entre os pontos de atenção, tendo a Atenção Básica como o centro de comunicação; a centralidade das necessidades de saúde da população; a atenção integral e contínua; o cuidado multiprofissional; o compartilhamento de objetivos e o compromisso com os resultados sanitários e econômicos (BRASIL, 2014b).

3.5.2 Plano Diretor de Regionalização de Minas Gerais

O processo de territorialização é um instrumento gerencial de fundamental importância para a governança das RAS que se concretiza nos Planos Diretores de Regionalização (PDR) (MENDES, 2011). O território sanitário pode ser compreendido para além de uma área geográfica, sendo também um território cultural, social, econômico e político (MENDES, 2011). No contexto das RAS, esses territórios se constituem como espaços de responsabilização sanitária por uma população definida, sendo imprescindível que exista uma definição clara dos serviços ofertados pela RAS daquele território para a sua população adscrita (MENDES, 2011). Nesse sentido, o PDR pode ser conceituado da seguinte forma:

“Instrumento de planejamento e gestão que na área da saúde objetiva direcionar a descentralização com vistas à promoção de maior e mais adequada acessibilidade dos usuários, considerados os princípios da integralidade, equidade e economia de escala.” (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010, p. 19).

O PDR foi institucionalizado como ferramenta pela Norma Operacional da Assistência à Saúde (NOAS-SUS) 01/2002, aprovada pela Portaria nº 353, de 27 de fevereiro de 2002 (BRASIL, 2002b). Tem sido utilizado para orientação das RAS, fornecimento de bases para os cálculos dos recursos e monitoramento dos indicadores de saúde, equidade e integralidade (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010).

O Plano Diretor de Regionalização de Minas Gerais (PDR/MG) tem sido um dos componentes do projeto "Regionalização da Atenção à Saúde" no estado a partir de 2003, tendo sido aprovado em 2002 pelo Conselho Estadual de Saúde de Minas Gerais (CES/MG), pela Comissão Intergestores Bipartite do Estado de Minas Gerais (CIB-SUS/MG) e pela Comissão Intergestores Tripartite (CIT). É o projeto base para organização das RAS, descentralização

assistencial e gerencial e também para o processo de planejamento e avaliação do SUS/MG, sendo um instrumento fundamental para racionalização de gastos e otimização da aplicação dos recursos (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010). Assim, os objetivos gerais do PDR/MG são:

“Distribuir e ordenar os espaços territoriais da unidade federada conforme o modelo de atenção à saúde, tendo em vista a organização das redes e os princípios da equidade, integralidade, economia de escala, escopo e acessibilidade da população.” (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010, p. 44).

Os espaços regionais são distribuídos no PDR/MG de acordo com um modelo de atenção detalhado em uma tipologia⁴. A delimitação das micros e macrorregiões de saúde e a constituição de seus polos se deu a partir de critérios de fluxo, acessibilidade, prestação de serviços e perfil de oferta de clínicas atual e potencial, sempre de acordo com os níveis de densidade tecnológica (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010).

Atualmente, o PDR/MG baseia-se em três níveis de atenção à saúde, havendo para cada um deles um elenco⁵ definido como objetivo de prazo a depender da viabilidade econômico-financeira (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010). As definições desses três níveis de atenção à saúde são apresentadas no Quadro 04. As sete macrorregiões e as 21 Regiões Assistenciais existentes no PDR 2000/2002 tiveram as funções e papéis redefinidos em 2003 com a revisão do PDR/MG (vigente até o presente). Atualmente, a configuração territorial é formada por 13 macrorregiões (ou Regiões Ampliadas de Saúde) (Figura 02) e 77 microrregiões (ou Regiões de Saúde) (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010; MINAS GERAIS, 2012).

⁴ Tipologia é a “definição pormenorizada, por nível de atenção/regionalização, de uma “referência ideal” para prestação de serviços assistenciais ambulatoriais e hospitalares” (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010).

⁵ Elenco “é a designação atribuída a cada conjunto de procedimentos de serviços ambulatoriais e hospitalares que compõem a tipologia de serviços do SUS/MG, conforme PDR/MG” (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010).

Quadro 04 - Definição dos três níveis de atenção à saúde do Plano Diretor de Regionalização de Minas Gerais (PDR/MG).

Nível de atenção à saúde	Definição
Município	Base territorial de planejamento da atenção primária à saúde; preferencialmente organizada e ofertada por meio de equipes da Estratégia de Saúde da Família.
Microrregião de saúde (Regiões de Saúde)	Base territorial de planejamento da atenção secundária à saúde, com capacidade de oferta de serviços ambulatoriais e hospitalares de média complexidade e, excepcionalmente, de alguns serviços de Alta Complexidade, caso da Terapia Renal Substitutiva. Deve ser constituída por um conjunto de municípios contíguos, com população de cerca de 150.000 habitantes adscritos a um município de maior porte (município polo) com oferta mais ampla do elenco proposto para o nível micro.
Macrorregião de saúde (Regiões Ampliadas de Saúde)	Base territorial de planejamento da atenção terciária à saúde; engloba microrregiões de saúde em função da possibilidade de oferta e acesso a serviços de saúde ambulatoriais e hospitalares de maior densidade tecnológica: a Alta Complexidade nos termos da Tabela do MS – SIA e SIH. Deve ainda ter capacidade de oferta de Procedimentos de Média Complexidade Especial que requerem maior tecnologia e demandam, portanto, agregação para formação de escala. A abrangência deve ser macrorregional, para uma população em torno de 1.500.000 habitantes.

Fonte: Adaptado de Malachias; Leles; Pinto, 2010.

SIA: Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS; SIH: Sistema de Informações Hospitalares do SUS.

Figura 01 - Divisão assistencial por macrorregiões (Regiões Ampliadas de Saúde) em Minas Gerais de acordo com o Plano Diretor de Regionalização de Minas Gerais (PDR/MG): apresentação cartográfica.



Fonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2016.

3.5.3 Atenção Oncológica em Minas Gerais

Minas Gerais apresenta vasto território dividido em 853 municípios e 19.597.330 habitantes segundo o censo de 2010 (IBGE, 2018). Suas regiões administrativas apresentam características distintas com relação à densidade demográfica e ao perfil socioeconômico. As regiões ao norte possuem indicadores econômicos e de desenvolvimento mais baixos, e as regiões ao sul, ao centro e do triângulo mineiro se destacam pelo desenvolvimento econômico mais avançado (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010).

Dados sociodemográficos e econômicos de Minas Gerais provenientes do censo demográfico de 2010 revelam forte heterogeneidade entre as macrorregiões (Tabela 01). As macrorregiões Nordeste e Jequitinhonha apresentam as maiores porcentagens de mulheres negras com idade igual ou superior a 15 anos (74,9 e 73,5%, respectivamente), diferindo bastante do percentual desse recorte populacional nas macrorregiões Sul (29,7%) e Triângulo do Sul (36,3%). Os indicadores de escolaridade e renda distinguem-se consideravelmente entre as macrorregiões, conforme mostrado na Tabela 01.

Tabela 01 – Dados sociodemográficos e econômicos selecionados para a população de Minas Gerais, por macrorregião, em 2010.

Macrorregião	Mulheres com idade ≥ 15 anos negras (%)	Mulheres com idade ≥ 15 anos sem instrução/1º ciclo fundamental incompleto (%)	Taxa de analfabetismo em mulheres (%)	Renda média domiciliar <i>per capita</i> (reais)
Centro	59,0	19,3	5,2	962
Centro Sul	44,7	25,5	6,7	637
Jequitinhonha	73,5	34,5	17,4	395
Leste	62,7	27,9	11,8	565
Leste do Sul	57,1	33,4	12,4	510
Nordeste	74,9	38,9	22,8	357
Noroeste	53,3	24,2	8,3	643
Norte	71,2	30,1	15,6	411
Oeste	38,9	24,6	6,2	697
Sudeste	42,2	23,2	7,1	728
Sul	29,7	25,6	7,4	696
Triângulo do Norte	41,1	19,5	5,6	853
Triângulo do Sul	36,3	20,0	5,7	830
Minas Gerais	51,9	24,2	8,3	733

Fonte: Censo Demográfico 2010 (IBGE).

A Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer objetiva reduzir a mortalidade e a incapacidade causadas pelas neoplasias malignas, bem como reduzir sua incidência. Além disso, pauta questões importantes para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com câncer

por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno e cuidados paliativos (BRASIL, 2013a). Com relação às estruturas operacionais das redes de atenção à saúde, estão estabelecidas as responsabilidades de cada componente: atenção básica, atenção domiciliar e atenção especializada, bem como de outros fundamentais para a execução da política, como os sistemas de apoio, logística, regulação e governança (BRASIL, 2013a).

A atenção básica é responsável por ações de promoção da saúde, avaliação de vulnerabilidade e capacidade de autocuidado das pessoas com câncer, ações educativas, rastreamento, diagnóstico precoce, coordenação e manutenção do cuidado, atendimento domiciliar, participação no cuidado paliativo e em ações voltadas para a saúde ocupacional (BRASIL, 2013a). O componente atenção domiciliar deve realizar o cuidado paliativo, atuando com competência cultural e comunicando-se de forma clara com paciente e família, além de buscar atingir o maior nível de controle dos sintomas e proporcionar qualidade de vida e dignidade para paciente e familiares (BRASIL, 2013a).

A atenção especializada é composta por ambulatorios de especialidades, hospitais gerais e hospitais especializados habilitados para a assistência oncológica. A atenção ambulatorial possui os serviços de média complexidade, que realizam atendimento especializado, diagnóstico do câncer, apoio terapêutico e tratamento de lesões precursoras. A atenção hospitalar é composta pelos hospitais habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), além dos Hospitais Gerais com Cirurgia Oncológica, onde são ofertados tratamentos especializados de alta complexidade e densidade tecnológica (BRASIL, 2013a).

Os hospitais habilitados como UNACON realizam o diagnóstico definitivo e o tratamento dos tipos de câncer mais prevalentes da região de saúde onde está inserido. As UNACON devem oferecer minimamente os tratamento de cirurgia e quimioterapia e ter o tratamento de radioterapia referenciado e contratualizado formalmente. As estruturas hospitalares habilitadas como CACON realizam o diagnóstico definitivo e o tratamento de todos os tipos de câncer, mas não obrigatoriamente dos cânceres raros e infantis. Os CACON devem oferecer, obrigatoriamente, tratamento de cirurgia, radioterapia e quimioterapia (BRASIL, 2013a). Ainda na atenção especializada, os Hospitais Gerais com cirurgia oncológica realizam o tratamento cirúrgico do câncer de forma integrada à rede e o encaminhamento dos casos operados que necessitam de complementação terapêutica. Insere-se também nesse componente a Rede de Urgência e Emergência (BRASIL, 2013a).

No contexto de Minas Gerais, a despeito da regionalização proposta pelo PDR/MG, as marcantes desigualdades regionais observadas no território mineiro ainda refletem no setor da saúde, havendo concentração de serviços, equipamentos e recursos humanos especializados nas regiões centrais e ao sul (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010). Segundo dados a SES/MG, o estado contava com 31 serviços credenciados na atenção hospitalar em oncologia do SUS em 2015, sendo estes ausentes em duas macrorregiões (Jequitinhonha e Nordeste). As maiores concentrações de serviços localizavam-se nas macrorregiões Centro, Sudeste e Sul. Tem-se, assim, evidenciado a necessidade de adequações no planejamento de novas instalações, expansão e reconstrução dos serviços atuais, dadas as dificuldades espaciais de cobertura e distribuição das UNACON e CACON no estado (MINAS GERAIS, 2015). A distribuição dos serviços especializados habilitados para atenção oncológica hospitalar em Minas Gerais e por macrorregião é apresentada na Tabela 02.

Tabela 02 - Estabelecimentos de saúde habilitados para a assistência oncológica hospitalar por macrorregião em Minas Gerais.

Macrorregião	Habilitações							Total
	Unacon	Unacon c/ Radioterapia	Unacon c/ Hematologia	Unacon c/ Oncologia Pediátrica	Cacon	Cacon c/ Oncologia Pediátrica	Hospital Geral c/ Cirurgia Oncológica	
Centro	1	6	3	2	1	1	-	15
Centro Sul	1	1	-	-	-	-	-	2
Jequitinhonha	-	-	-	-	-	-	-	0
Leste	1	2	1	1	-	-	-	5
Leste do Sul	1	-	-	-	-	-	-	1
Nordeste	1	-	-	-	-	-	-	1
Noroeste	-	1	-	-	-	-	-	1
Norte	-	2	1	-	-	-	-	3
Oeste	-	1	1	-	-	-	-	2
Sudeste	1	3	3	-	1	-	-	8
Sul	3	3	3	1	-	1	-	11
T. Norte	-	1	1	1	-	-	1	4
T. Sul	1	2	2	-	-	-	-	5
Total	11	22	15	5	2	2	1	58

Fonte: Ministério da Saúde – Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde do Brasil (CNES).

Unacon: Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia; Cacon: Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, T. Norte: Triângulo do Norte; T. Sul: Triângulo do Sul.

Nota: Número de habilitações de acordo com registros de maio de 2019. O número de habilitações não reflete necessariamente o número de estabelecimentos.

Como é possível observar na Tabela 02, a macrorregião Jequitinhonha permanece sem serviço credenciado em 2019, e a maior concentração dos serviços ocorre nas macrorregiões Centro, Sudeste e Sul, conforme já constatado em 2015.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Investigar a associação entre macrorregião de residência e sobrevida em mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero entre 2002 e 2010 e submetidas à radioterapia e/ou quimioterapia no âmbito do SUS, em Minas Gerais.

4.2 Objetivos específicos

- Descrever características demográficas e clínicas de pacientes diagnosticadas com câncer do colo do útero entre 2002 e 2010 e submetidas à radioterapia e/ou quimioterapia no âmbito do SUS, em Minas Gerais.
- Estimar a sobrevida global e câncer-específica em cinco anos para mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero entre 2002 e 2010 e submetidas à radioterapia e/ou quimioterapia no âmbito do SUS, em Minas Gerais.
- Verificar a existência de associação entre macrorregião de residência e sobrevida global e câncer-específica a partir dos dados da população incluída no estudo.
- Investigar a influência da idade, variáveis clínicas e relacionadas ao local de tratamento na associação entre macrorregião de residência e sobrevida global e câncer-específica.

5 MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo e fonte de dados

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo não-concorrente, com abordagem quantitativa. Os dados são provenientes da Base Nacional em Oncologia (Base Onco), derivada da Base Nacional em Saúde (GUERRA JR *et al.*, 2018), que foi desenvolvida por técnica de pareamento determinístico-probabilístico de dados provenientes de três sistemas de informação: o Subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC) do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA), o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH). O relacionamento de dados desses sistemas de informação permitiu o seguimento de uma coorte histórica de pacientes submetidos a tratamento oncológico no SUS.

5.2 População do estudo

Foram incluídos no estudo mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero invasivo (CID-10⁶: C53 - Neoplasia maligna do colo do útero, C53.0 - Neoplasia maligna do endocérnix, C53.1 - Neoplasia maligna do exocérnix, C53.8 - Neoplasia maligna do colo do útero com lesão invasiva, C53.9 - Neoplasia maligna do colo do útero, não especificado) entre 01/01/2002 e 30/06/2010, residentes em Minas Gerais, que tenham realizado radioterapia e/ou quimioterapia como parte de seus tratamentos e que tivessem idade superior a 18 anos na data do diagnóstico. A informação sobre a data de diagnóstico foi obtida a partir do APAC/SIA. As informações sobre óbito estavam disponíveis até 30 de junho de 2015, permitindo um período de seguimento mínimo de cinco anos para todas as participantes. Optamos pela não inclusão de pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos devido às diferenças existentes em termos de tratamento, autorização e pagamento dos procedimentos pelo SUS (BRASIL, 2016). Excluimos pacientes sem informações sobre estadiamento (n = 7), resultando num total de 5.613 participantes no estudo.

⁶ ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>> Acesso em: 16 set. 2018.

5.3 Variáveis

5.3.1 Variável resposta

O desfecho do estudo foi o tempo de sobrevida, definido como o tempo transcorrido entre a data de diagnóstico do câncer do colo do útero e a data do óbito ou do término do período de seguimento (30 de junho de 2015), o que tiver ocorrido primeiro. Para a análise de sobrevida global, todos os óbitos, independentemente de suas causas, foram considerados como eventos. Pacientes sem registro de óbito até o final do período de seguimento foram censuradas nessa análise. Na análise de sobrevida específica, adotamos uma classificação especial com o objetivo de reduzir o impacto das frequentes classificações incorretas da causas básicas de óbito (WITHROW *et al.*, 2017). É possível, por exemplo, que a causa do óbito de uma paciente com câncer do colo do útero que tenha sofrido metástase tenha sido atribuída ao câncer no sítio da metástase, ao invés do câncer no seu sítio primário de ocorrência. Em nosso estudo, foi observado que 33,0% dos óbitos foram atribuídos a neoplasias (CID-10, Capítulo 2) diferentes do câncer do colo do útero. Assim, empregamos uma definição de evento ampliada, baseada em estudos anteriores, que considera os óbitos câncer-específicos todos aqueles cuja causa básica foi atribuída a tumores (CID-10, Capítulo 2), incluindo, mas não limitado ao câncer do colo do útero (HOWLADER *et al.*, 2010; WITHROW *et al.*, 2017). Os óbitos atribuídos às demais causas e sem informação de causa básica ($n = 13$), bem como os casos sem registro de óbito até o término do período de seguimento foram considerados observações censuradas. O Quadro 05 sintetiza as classificações adotadas para a variável desfecho nesse estudo.

Quadro 05. Definições adotadas no estudo em relação à variável desfecho.

Tempo de sobrevida Definição: intervalo de tempo entre a data de diagnóstico do câncer do colo do útero e a data do óbito (evento) ou do término do período do seguimento (30/06/2015).		
	Evento	Censura
Sobrevida global	Todos os óbitos, independentemente da causa.	Casos sem registro de óbito até o final do período de seguimento (30/06/2015).
Sobrevida câncer-específica	Óbitos cuja causa básica foram tumores (CID-10, Capítulo 2).	- Óbitos atribuídos às demais causas diferentes de tumores; - Óbitos sem informação sobre causa básica ($n = 13$); - Casos sem registro de óbito até o final do período de seguimento (30/06/2015).

Fonte: Elaboração própria.

5.3.2 Variável explicativa

A variável explicativa de interesse no estudo foi a macrorregião de residência das participantes, verificada na data de início do tratamento oncológico e classificada de acordo com o Plano Diretor de Regionalização de Minas Gerais (PDR/MG). O PDR/MG é o instrumento responsável pela territorialização das redes de atenção à saúde no estado, sendo as macrorregiões de saúde o nível de regionalização no qual está organizada a atenção oncológica (MALACHIAS; LELES; PINTO, 2010). São 13 as macrorregiões: Centro, Centro Sul, Jequitinhonha, Leste, Leste do Sul, Nordeste, Noroeste, Norte, Oeste, Sudeste, Sul, Triângulo do Norte e Triângulo do Sul.

5.3.3 Covariáveis

Idade, estadiamento do tumor, comorbidades, tratamento, tempo de deslocamento para o município de tratamento, correspondência entre macrorregiões de tratamento e residência e ano do diagnóstico foram covariáveis incluídas no estudo. A idade na época do diagnóstico, em anos, é apresentada de forma contínua na análise descritiva e foi categorizada para as demais análises (19-49; 50-59; 60-69; 70-79; ≥ 80). O estadiamento do tumor foi categorizado de acordo com o sistema da *International Federation Of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) (I, II, III, IV). As comorbidades foram calculadas conforme proposto pelo instrumento *Elixhauser* (ELIXHAUSER *et al.*, 1998), desenvolvido para uso em dados administrativos e expresso pelo *score* de Elixhauser. Esse *score* é obtido de uma contagem não ponderada do número de comorbidades⁷ identificadas na base nos campos de diagnósticos primários registrados no período de um ano precedendo e incluindo a data de início do tratamento das pacientes. Esse período foi o tempo mínimo para o qual os dados estavam disponíveis para todas as participantes do estudo. Categorizamos o *score* de comorbidades em três categorias: 0, 1, ≥ 2 . A variável tratamento reuniu todos os registros de procedimentos oncológicos identificados ao longo de todo o período de seguimento, resultando nas seguintes categorias: cirurgia com radioterapia/quimioterapia/ambos; somente radioterapia; radioterapia com quimioterapia; somente quimioterapia. Vale destacar que não foram incluídas nesse estudo as pacientes cujo tratamento foi exclusivamente cirúrgico, o que justifica a ausência de uma categoria de tratamento correspondente. O tempo de deslocamento para o local de tratamento, em minutos,

⁷ Comorbidades integrantes de uma lista de 30 condições pré-definidas conforme Elixhauser e col. (1998).

foi estimado considerando-se a melhor rota rodoviária entre o município de residência (origem) e o município onde foi realizado o primeiro tratamento oncológico (destino) (OpenStreetMap contributors, <https://www.openstreetmap.org>) (0-29, 30-59, 60-89, ≥ 80). A correspondência entre as macrorregiões de tratamento e residência (sim; não) foi avaliada a partir do registro do primeiro tratamento oncológico realizado. A variável ano do diagnóstico foi categorizada em três grupos: 2002-2004; 2005-2007; 2008-2010.

5.4 Análise dos dados

Na análise descritiva, apresentamos a distribuição da população do estudo de acordo com a variável explicativa e com as covariáveis. Para isso, utilizamos frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e medianas e intervalos interquartis (IIQ) para as variáveis contínuas. Apresentamos, adicionalmente, a distribuição das variáveis do estudo de acordo com a macrorregião de residência e analisamos a variação dessa distribuição por meio do teste de qui-quadrado de *Pearson* para as variáveis qualitativas e do teste de *Kruskall-Wallis* para as variáveis contínuas.

O método *Kaplan-Meier* foi empregado para estimar as probabilidades de sobrevida em cinco anos e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%) para toda a coorte e para os grupos de participantes de acordo com cada variável do estudo. Para comparação dessas probabilidades entre as categorias de cada variável, utilizamos o teste de *log-rank*. Apresentamos as curvas de sobrevida de acordo com as principais covariáveis do estudo (faixa etária, estadiamento, comorbidades e tratamento).

A associação entre macrorregião de residência e risco de óbito foi avaliada por meio de modelos de Cox estendidos, que consideram o efeito tempo-variável verificado para a maior parte das covariáveis do estudo por meio da inclusão de interações com funções do tempo no modelo. Análises dos resíduos de *Schoenfeld* evidenciaram violações nos pressupostos de proporcionalidade dos riscos para as covariáveis de ajuste, inviabilizando o emprego de modelos de riscos proporcionais de Cox (modelo clássico). Assim, estimamos o risco de óbito para cada macrorregião a partir dos *hazard ratios* (HR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%) em análise multivariada ajustada por idade, estadiamento, comorbidades, tratamento, correspondência entre macrorregiões de tratamento e residência e ano do diagnóstico. O ajuste por essas covariáveis no modelo multivariado foi previamente definido de acordo com seus efeitos prognósticos frequentemente relatados e posteriormente reforçado

pela associação que apresentaram com a sobrevida na análise univariada de *Kaplan Meier*. O ano do diagnóstico foi incluído para consideração de eventuais diferenças temporais de naturezas diversas ao longo do período de entrada do estudo. Também incluímos a variável correspondência entre as macrorregiões de tratamento e residência para ajustar pelo efeito da saída da paciente para tratamento em outra macrorregião. Adicionalmente, avaliamos separadamente o efeito das covariáveis estadiamento, comorbidades, tratamento e correspondência entre as macrorregiões de tratamento e residência na associação entre macrorregião de residência e risco de óbito em modelos ajustados apenas por idade.

Em todas as análises multivariadas, a macrorregião Norte foi escolhida como categoria de referência por ser a macrorregião com maior número de participantes⁸ dentre as três que apresentaram maiores probabilidades de sobrevida na análise de *Kaplan-Meier*. Apresentamos curvas de sobrevida por macrorregião ajustadas pelo método condicional (THERNEAU; CROWSON; ATKINSON, 2015) a partir de modelos obtidos por regressão de Cox clássica, uma vez que a variável explicativa (macrorregião de residência) não violou o pressuposto de proporcionalidade dos riscos. Todas as análises foram realizadas para sobrevida/risco de óbito global e câncer-específica(o). O nível de significância foi estabelecido em 0,05 e as análises foram conduzidas no *software* R, versão 3.5.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria, <http://www.r-project.org>).

5.5 Limitações

Este estudo apresenta limitações. Primeiramente, em relação à representatividade do estudo, vale destacar que não foram incluídas no estudo todas as pacientes com câncer do colo do útero residentes em Minas Gerais no período analisado. Dentre aquelas cujo tratamento se deu no âmbito do SUS, optamos por não incluir casos cujo tratamento foi exclusivamente cirúrgico, tendo em vista que não apresentavam registro de estadiamento do tumor, informação de grande relevância para nossas análises. A ausência dessa informação está relacionada à natureza da fonte de informação para essas pacientes (SIH), essencialmente voltada para fins administrativos. Além disso, não foram incluídas as pacientes que foram a óbito antes do diagnóstico ou do início do tratamento (truncamento à esquerda), o que pode ter superestimado as probabilidades de sobrevida. Finalmente, a base de dados utilizada não inclui casos cujo

⁸ As três macrorregiões com maior probabilidade de sobrevida global em cinco anos na análise de *Kaplan-Meier* e seus respectivos número de participantes incluídas foram: Centro Sul (n = 187), Triângulo do Norte (n = 376) e Norte (n = 597).

tratamento tenha ocorrido exclusivamente no sistema privado de saúde. A cobertura por planos privados de saúde era de 25% em Minas Gerais no ano de 2015, valendo destacar que parte das pessoas seguradas por esses planos eventualmente recorrem ao SUS para intervenções de alta complexidade, como no caso do tratamento oncológico (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2019).

A ausência de variáveis sociodemográficas potencialmente associadas ao risco de óbito em pacientes com câncer do colo do útero também constitui uma limitação desse estudo. Novamente, trata-se de uma limitação relacionada à base de dados utilizada. Variáveis como raça/cor da pele, escolaridade e renda poderiam enriquecer nossos modelos de análise, aumentando nosso poder elucidativo em torno das variações regionais investigadas. No entanto, destacamos que foi incluída a variável estadiamento do tumor, que constitui um importante fator pelo qual determinantes sociodemográficos e econômicos operam na sobrevida do câncer (BROOKFIELD *et al.*, 2009; IBFELT *et al.*, 2013; KRAVDAL, 2006).

5.6 Considerações éticas

O presente estudo é parte integrante de dois projetos de pesquisa. O primeiro deles intitula-se “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde” e foi desenvolvido pelo Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o registro CAAE: 44121315.2.0000.5149 e foi aprovado no dia 20 de maio de 2015 (Anexo A). O segundo projeto ao qual este estudo está vinculado é intitulado “Avaliação das disparidades espaço-temporais no tratamento e sobrevida de pacientes com câncer de colo de útero no Estado de Minas Gerais” e também foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG sob o registro CAAE: 00211718.1.0000.5149, tendo sido aprovado no dia 17 de maio de 2019 (Anexo B).

6 ARTIGO

DESIGUALDADES REGIONAIS NA SOBREVIDA DE MULHERES COM CÂNCER DO COLO DO ÚTERO EM MINAS GERAIS, BRASIL

Nathália Pacífico de Carvalho¹, Flávia Bulegon Pilecco^{1,2}, Mariângela Leal Cherchiglia^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

² Departamento de Medicina Social e Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais

Resumo

Objetivos: Investigamos a associação entre macrorregião de residência e sobrevida em mulheres com câncer do colo do útero submetidas a tratamento radio e/ou quimioterápico no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) em Minas Gerais.

Métodos: Identificamos mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero entre 2002 e 2010 que realizaram radioterapia e/ou quimioterapia na Base Nacional em Oncologia, construída a partir do relacionamento de dados de sistemas de informação do SUS. Estimamos as probabilidades de sobrevida global e câncer-específica em cinco anos pelo método *Kaplan-Meier* e modelos de Cox estendido foram usados para avaliar a associação entre macrorregião de residência e risco de óbito global e câncer-específico.

Resultados: Foram incluídas 5.613 mulheres. As probabilidades de sobrevida global e câncer-específica em cinco anos foram de 56,3% (IC95%: 95%: 55,0 – 57,6) e 63,6% (IC95%: 62,3 – 64,9), respectivamente. Houve variação de 46,6% a 64,2% nas probabilidades de sobrevida global e de 52,0% a 72,0% nas probabilidades de sobrevida câncer-específica entre as macrorregiões. Na análise multivariada, o risco de óbito global foi maior do que a macrorregião de referência para sete macrorregiões, chegando a ser quase o dobro na Jequitinhonha (HR: 1,97; IC95%: 1,33; 2,93). Nove macrorregiões apresentaram maior risco de óbito câncer-específico, sendo a Jequitinhonha também a que apresentou maior magnitude nessa associação (HR: 2,29; IC95%: 1,44; 3,62). Os ajustes por idade e variáveis clínicas tiveram pouco efeito nessas associações.

Conclusão: Observamos desigualdades regionais marcantes na sobrevida de mulheres com câncer do colo do útero em Minas Gerais que se mantiveram mesmo após ajustes. Essas desigualdades podem estar relacionadas especialmente a disparidades na qualidade da atenção oncológica no estado e a iniquidades de natureza sociodemográficas e econômicas características do território mineiro. Nesse sentido, o aprimoramento das redes de atenção oncológica para a garantia de acesso a tratamentos oportunos e adequados é crucial para a redução desse cenário de disparidade regional de sobrevida ao câncer do colo do útero.

Palavras-chave: câncer do colo do útero, sobrevida, local de residência, Minas Gerais, regionalização.

Introdução

O local de residência é um potencial determinante da sobrevida após o diagnóstico de câncer em diversos sítios [1–5], podendo estar relacionado a fatores individuais, clínicos e assistenciais. A identificação e compreensão dos mecanismos que explicam as variações regionais na sobrevida são de fundamental importância para o planejamento e execução de políticas intersetoriais que visem mitigá-las. Em cada localidade, particularidades relativas ao sistema de saúde e às características gerais da população podem estar implicadas nessas variações.

Disparidades socioeconômicas e demográficas na sobrevida de mulheres com câncer do colo do útero têm sido evidenciadas em diferentes localidades [6–10] e alguns estudos investigaram se o local de residência seria um determinante para esse desfecho [3,5,7,11,12]. Walters et al. observaram desigualdades geográficas na sobrevida de pacientes com câncer do colo do útero entre as 28 redes de câncer da Inglaterra [5]. Na Austrália, foi verificada uma variação de 40,9 a 78,8% na sobrevida relativa em cinco anos de câncer do colo do útero entre 17 regiões de saúde, sem ter havido, contudo, diferença estatisticamente significativa no excesso de risco relativo de óbito [3]. Nesses dois estudos, tem-se como cenário países de alta renda e com acesso universal à saúde.

No Brasil, país de renda média-alta que dispõe de um sistema de saúde público de acesso universal (Sistema Único de Saúde – SUS), o câncer do colo do útero é o terceiro mais incidente em mulheres e apresenta um padrão de morbimortalidade desigual entre suas regiões [13–16]. Contudo, são incipientes as evidências relativas às disparidades na sobrevida ao câncer do colo do útero no país. Grande parte dos estudos brasileiros que avaliaram fatores associados à sobrevida para esse tipo de câncer restringiram-se a uma unidade hospitalar [11,17–19], apresentando limitações na representatividade dos achados. Ademais, não encontramos investigações realizadas no país que tenham verificado a influência do local de residência na sobrevida de mulheres com câncer do colo do útero a partir de grandes bases de dados.

Nosso estudo foi realizado a partir de dados oriundos de sistemas de informação do SUS em Minas Gerais, segundo estado mais populoso do Brasil que, de forma semelhante ao país, é marcado por fortes desigualdades socioeconômicas [20]. A atenção à saúde no estado é regionalizada e organizada em 13 macrorregiões, as quais são responsáveis pela atenção oncológica em seus territórios [21]. Nesse sentido, no âmbito do sistema público de saúde, essas macrorregiões constituem unidades geográficas apropriadas para a avaliação da variação regional na sobrevida. O objetivo desse estudo foi investigar a associação entre macrorregião

de residência e sobrevida em mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero que realizaram radioterapia e/ou quimioterapia no âmbito do SUS, em Minas Gerais, Brasil, entre 2002 e 2015. Adicionalmente, examinamos se a idade, variáveis clínicas e relacionadas ao local de tratamento exercem influência na magnitude dessa associação.

Métodos

Fonte dos dados e população do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva que utilizou como fonte de dados a Base Nacional em Oncologia (Base Onco), derivada da Base Nacional em Saúde, desenvolvida por meio de relacionamento probabilístico-determinístico de dados provenientes de três sistemas de informação do Sistema Único de Saúde (SUS): o sistema de informações hospitalares (SIH), o sistema de informações ambulatoriais (SIA) e o sistema de informações sobre mortalidade (SIM) [22].

Casos elegíveis para o estudo foram mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero invasivo (Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão [CID-10], códigos C53), entre 1º de janeiro de 2002 e 30 de junho de 2010, que cumpriram os seguintes critérios de inclusão: (i) ter 18 anos ou mais na data do diagnóstico; (ii) ter realizado radioterapia e/ou quimioterapia e (iii) residir em Minas Gerais na data do início do tratamento. Após a exclusão de sete casos devido à ausência de informação sobre estadiamento, 5.613 mulheres formaram a população do estudo. As informações sobre óbito estavam disponíveis até 30 de junho de 2015, permitindo um período de seguimento mínimo de cinco anos para todas as participantes.

Variáveis do estudo

A principal variável explicativa do estudo foi a macrorregião de residência das participantes, verificada na data de início do tratamento e classificada de acordo com o Plano Diretor de Regionalização de Minas Gerais (PDR/MG), instrumento responsável pela territorialização das redes de atenção à saúde no estado [21].

O desfecho foi o tempo de sobrevida, definido como o intervalo entre a data de diagnóstico e a data de óbito ou término do período de seguimento (30 de junho de 2015), o que tiver ocorrido primeiro. Na análise de sobrevida global, todos os óbitos, independentemente de suas causas, foram considerados eventos, e as pacientes sem registro de óbito até o fim do período de

seguimento foram censuradas. Na análise de sobrevida específica, buscamos reduzir o impacto da recorrente classificação incorreta da causa básica de óbito [23]. A causa de óbito pode ter sido atribuída, por exemplo, ao câncer no sítio da metástase, ao invés do câncer no sítio primário de ocorrência. Observamos que 33,0% dos óbitos em nosso estudo foram atribuídos a tumores (CID-10, Capítulo 2) diferentes do câncer do colo do útero. Empregamos, então, uma definição ampliada que considera como óbitos câncer-específicos aqueles atribuídos a tumores (CID-10, Capítulo 2), incluindo, mas não limitado ao câncer do colo do útero [23,24]. Esses óbitos foram considerados eventos na análise de sobrevida câncer-específica. Óbitos atribuídos a outras causas, sem informação de causa básica ($n = 13$) e participantes sem registro de óbito até o término do período de seguimento foram considerados observações censuradas.

Idade, estadiamento do tumor, comorbidades, tratamento, tempo de deslocamento para o município de tratamento, correspondência entre macrorregiões de tratamento e residência (sim/não) e ano do diagnóstico (2002-2004; 2005-2007; 2008-2010) foram covariáveis incluídas no estudo. A idade ao diagnóstico (anos) foi categorizada (19-49, 50-59, 60-69, 70-79, ≥ 80) e é também apresentada na forma contínua na análise descritiva. O estadiamento foi categorizado de acordo com o sistema da *International Federation Of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) (I, II, III, IV). As comorbidades foram calculadas conforme proposto pelo instrumento *Elixhauser* [25], desenvolvido para dados administrativos e expresso como uma contagem não ponderada do número de condições identificadas dentre uma lista de 30 delas – o score de Elixhauser (0, 1, ≥ 2). Essas comorbidades foram examinadas nos campos de diagnósticos primários registrados no período de um ano precedendo e incluindo a data de início do tratamento. O tratamento foi categorizado em quatro grupos, de acordo com os registros de procedimentos oncológicos identificados ao longo de todo o período de seguimento (cirurgia com radioterapia/quimioterapia/ambos, somente radioterapia, radioterapia com quimioterapia, somente quimioterapia). O tempo de deslocamento para o município de tratamento foi estimado considerando-se a melhor rota rodoviária entre o município de residência (origem) e o município onde o primeiro tratamento foi realizado (destino), em minutos (0-29, 30-59, 60-89, ≥ 80) (OpenStreetMap contributors, <https://www.openstreetmap.org>).

Análise dos dados

Apresentamos a distribuição geral das variáveis do estudo utilizando frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e medianas e intervalos interquartis (IIQ) para as variáveis contínuas. O método *Kaplan-Meier* foi empregado para estimar as probabilidades de

sobrevida em cinco anos de acordo as variáveis qualitativas do estudo, e o teste de *log-rank* foi usado para comparar essas probabilidades entre as categorias de cada variável. Para avaliar a associação entre macrorregião e risco de óbito, utilizamos modelos de Cox estendido, considerando o efeito tempo-variável de algumas covariáveis com a inclusão de interações com funções do tempo. Violações nos pressupostos de proporcionalidade dos riscos para covariáveis de ajuste foram evidenciadas por meio de análise dos resíduos de *Schoenfeld*, inviabilizando o emprego do modelo de riscos proporcionais de Cox. Os *Hazard ratios* (HR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%) foram estimados com ajuste por idade, estadiamento, comorbidades, tratamento, correspondência entre macrorregiões de tratamento e residência e ano do diagnóstico. A inclusão de covariáveis no modelo final foi previamente definida de acordo com seus efeitos prognósticos relatados na literatura. O ano de diagnóstico foi incluído para consideração de eventuais diferenças temporais de naturezas diversas ao longo do período de entrada do estudo. Também ajustamos pela variável correspondência entre as macrorregiões de tratamento e residência para levar em conta o efeito da saída para tratamento em outra macrorregião. Adicionalmente ao modelo final, verificamos o efeito das variáveis estadiamento, comorbidades e tratamento em modelos ajustados somente por idade para mensurar o impacto dessas variáveis clínicas nas diferenças regionais de sobrevida. Nas análises multivariadas, a macrorregião Norte foi escolhida como categoria de referência por ter apresentado o maior número de participantes dentre as três macrorregiões com maior probabilidade de sobrevida na análise univariada de *Kaplan-Meier*. Apresentamos curvas de sobrevida por macrorregião ajustadas pelo método condicional [26] a partir de modelos obtidos por regressão de Cox clássica, uma vez que a variável explicativa principal não violou o pressuposto de proporcionalidade dos riscos. Todas as análises foram realizadas para sobrevida global e câncer-específica. O nível de significância foi estabelecido em 5% e as análises foram conduzidas no *software* R, versão 3.5.1 (*The R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria, <http://www.r-project.org>).

Aspectos éticos

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais aprovou os projetos de pesquisa aos quais esse estudo é vinculado (CAAE: 00211718.1.0000.5149 e CAAE: 44121315.2.0000.5149).

Resultados

A idade mediana das participantes do estudo foi 55,0 anos (IIQ: 22,0) e a macrorregião de residência mais frequente foi a Centro (Tabela 01). A maioria das participantes (90,2%) não apresentou comorbidades no ano anterior ao início do tratamento e mais da metade foi diagnosticada nos estádios III e IV (56,7%). Grande parte das mulheres (82,9%) iniciou o tratamento na mesma macrorregião em que residiam e 45,5% apresentaram tempo de deslocamento para o município de tratamento inferior a 30 minutos. A combinação de tratamento mais frequente foi radioterapia com quimioterapia (36,7%) (Tabela 01).

O tempo mediano de seguimento foi de 70,0 meses (IIQ: 89,0). Um total de 2.861 óbitos foi observado durante todo o período do estudo. Destes 2.187 (76,4%) tiveram como causa básica o câncer do colo do útero ou outros tipos de câncer (óbitos câncer-específicos). As probabilidades de sobrevida global e câncer específica foram iguais a 56,3% (IC95%: 55,0 – 57,6) e a 63,6% (IC95% 62,3 – 64,9), respectivamente (Tabela 01). As curvas de sobrevida global e câncer-específica são apresentadas na Figura A1 do Apêndice A. Em ambas as curvas, nota-se que a inclinação é mais acentuada no início do acompanhamento, evidenciando que maior parte dos óbitos ocorre em um período curto de tempo.

Na análise de *Kaplan-Meier*, observou-se associação estatisticamente significativa entre macrorregião e sobrevida global e câncer-específica. Triângulo do Sul foi a macrorregião com menor probabilidade sobrevida global (46,6%; IC95%: 39,2; 55,4) e câncer-específica (52,0%; IC95%: 44,3 – 61,0) em cinco anos, enquanto que as macrorregiões Centro Sul e Norte apresentaram as maiores probabilidades de sobrevida global (64,2%; IC95%: 57,7 – 71,4) e câncer-específica (72,0%; IC95%: 68,4 – 75,8), respectivamente (Tabela 01). Idade avançada, estadiamento tardio e presença de comorbidades foram associados com menor probabilidade de sobrevida global e câncer-específica em cinco anos. Observou-se também associação de ambos os desfechos com o tratamento. Na análise câncer-específica, a sobrevida foi maior para aquelas que levaram maior tempo de deslocamento até o município em que foi realizado o primeiro tratamento ($p = 0,002$) (Tabela 01). As figuras A2, A3, A4 e A5 do Apêndice A trazem as curvas de sobrevida global e câncer específica de acordo com as variáveis faixa etária, estadiamento, comorbidades e tratamento, respectivamente.

Na análise multivariada, sete macrorregiões apresentaram maior risco de óbito global em relação à macrorregião Norte, sendo aquelas com maior magnitude de risco a Jequitinhonha (HR: 1,97; IC95%: 1,33; 2,93), Triângulo do Sul (HR: 1,61; IC95%: 1,26; 2,06) e Leste do Sul (HR: 1,60; IC95%: 1,18; 2,17) (Tabela 02). O risco de óbito câncer-específico foi maior em

nove macrorregiões, tendo apresentado maiores magnitudes na Jequitinhonha (HR: 2,29; IC95%: 1,44; 3,62), Triângulo do Sul (HR: 1,98; IC95%: 1,50; 2,61) e Oeste (HR: 1,96; IC95%: 1,56; 2,46) (Tabela 02). De modo geral, o modelo ajustado sofreu um aumento na magnitude dos HR, sendo esse aumento mais expressivo na análise de de óbito câncer-específico (Tabela 02). Ademais, os ajustes resultaram em poucas diferenças em relação ao modelo bruto no que diz respeito ao número de macrorregiões com risco elevado em relação à macrorregião referência (Tabela 02).

Na Tabela 03, apresentamos o efeito do ajuste por cada variável incluída no modelo final na associação entre macrorregião e risco de óbito em modelos ajustados pela idade. Observamos que o efeito de cada uma das variáveis clínicas é modesto para a maioria das macrorregiões, sendo ligeiramente mais pronunciado na análise câncer-específica. Após o ajuste pela correspondência entre macrorregiões de tratamento e residência, no entanto, notamos aumento mais pronunciado dos HR, particularmente para as macrorregiões Jequitinhonha, Leste do Sul, Nordeste e Noroeste. Nessas macrorregiões, grande parte das participantes (>90%) realizou o primeiro tratamento em macrorregião distinta daquela em que residiam (Tabela A1, Apêndice A). A Figura 01 mostra as curvas de sobrevida por macrorregião estimadas a partir do modelo ajustado. Observa-se que em ambas as análises a macrorregião Jequitinhonha tem a curva de sobrevida na porção mais inferior do gráfico, reforçando o elevado risco de óbito evidenciado para essa macrorregião. Nota-se também que o ordenamento das curvas de cada macrorregião não segue exatamente o mesmo padrão nas análises global e câncer específica.

Discussão

Encontramos disparidades na sobrevida global e câncer-específica para pacientes com câncer do colo do útero entre as macrorregiões de Minas Gerais. De modo geral, o padrão de variação regional não sofreu modificações substanciais após ajuste por idade, estadiamento, comorbidades e tratamento recebido.

Com vasto território e uma população de 19.597.330 habitantes segundo o censo de 2010 [27], o estado de Minas Gerais é marcado por fortes desigualdades sociodemográficas e econômicas [21,28,29]. Regiões ao norte do estado concentram grande parte dos municípios com condições socioeconômicas menos favorecidas, além de apresentarem menor densidade demográfica e longas distâncias entre os municípios. Em contrapartida, regiões centrais, ao sul, da Zona da Mata e do triângulo mineiro apresentam indicadores de desenvolvimento mais altos e maior

proximidade entre os municípios [21,29]. Essas disparidades regionais refletem-se na atenção à saúde, ocorrendo grande concentração de serviços, equipamentos e recursos humanos especializados nas regiões centrais e ao sul, a despeito da regionalização proposta pelo PDR/MG [21]. Em 2015, o estado contava com 31 serviços habilitados para atenção oncológica no SUS, sendo estes ausentes em duas macrorregiões – Jequitinhonha e Nordeste – e mais concentrados nas macrorregiões Centro, Sudeste e Sul [30]. Essas características podem estar implicadas na variação regional de sobrevida verificada nesse estudo.

A compreensão do papel de fatores clínicos, demográficos, socioeconômicos e assistenciais nas desigualdades regionais de sobrevida é fundamental para o planejamento de medidas para seu enfrentamento. O estadiamento, cujo poder preditor na sobrevida de pacientes com câncer do colo do útero é bem consolidado [6,31], não apresentou impacto substancial nas diferenças no risco de óbito entre as macrorregiões. Na literatura, a influência do estadiamento nas disparidades regionais de sobrevida varia de acordo com o sítio do câncer [1,2,4]. Entre os anos 2000 e 2010, houve considerável expansão da cobertura do exame preventivo para o câncer do colo do útero em todo o estado, havendo, contudo, diferenças marcantes entre as macrorregiões [32]. A macrorregião Jequitinhonha, que apresentou o maior risco de óbito global e câncer-específico em nosso estudo, apresentou a menor cobertura do exame preventivo nos anos 2000 e 2010 [32]. Devido a não inclusão de casos tratados exclusivamente com cirurgia, é possível que tenhamos tido limitações para detectar diferenças regionais na proporção de casos detectados precocemente, o que pode ter refletido no baixo impacto do estadiamento nas desigualdades regionais de sobrevida.

A presença de comorbidades foi associada ao maior de óbito, em concordância com achados na Nova Zelândia e na Austrália [33,34] e em oposição ao verificado em um estudo dinamarquês [8]. Nossos resultados sugerem que o efeito das comorbidades nas disparidades regionais de sobrevida seja pequeno, tal como observado por Skyrud et al. para outros tipos de câncer [1]. A idade, cujo efeito prognóstico independente na sobrevida de câncer do colo do útero é controverso [35–37], não foi associada com o risco de óbito em nossas análises ajustadas, não tendo também influenciado nas diferenças na sobrevida entre as macrorregiões. A variável tratamento, cujo efeito na associação investigada foi mínimo, provavelmente não abrange todos os fatores relacionados à qualidade e à oportunidade dos tratamentos que poderiam influenciar nas desigualdades regionais de sobrevida.

As variações regionais não explicadas por diferenças na idade, estadiamento, comorbidades e tratamento podem estar relacionadas a diversos fatores não mensurados nesse estudo, como o

acesso à atenção oncológica nas macrorregiões e a qualidade dos serviços. O acesso oportuno e equitativo ao tratamento de câncer no estado pode ser afetado pelo *deficit* e pela desigual distribuição de unidades habilitadas para tratamento oncológico e equipamentos de radioterapia entre as macrorregiões [21,38,39]. Segundo a Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, as macrorregiões Norte, Nordeste, Noroeste, Triângulo do Norte, Triângulo do Sul e Oeste apresentam desequilíbrio na oferta de serviços de saúde de alta complexidade, havendo dificuldades na descentralização [39]. Por outro lado, as macrorregiões Sul e Sudeste, que figuram entre aquelas com maior sobrevida em nosso estudo, apresentam boa distribuição espacial das unidades habilitadas para tratamento de câncer. Considerando parâmetros nacionais de necessidade de serviços [40], a maior parte das macrorregiões apresentaram *deficit* de estabelecimentos habilitados para atenção oncológica e radioterapia, o que não foi verificado para macrorregiões como Centro Sul, Sudeste e Sul [39], as quais, majoritariamente, apresentaram maiores probabilidades de sobrevida em nossas análises.

A resolubilidade é um outro indicador de interesse para avaliação da regionalização da saúde, permitindo verificar o acesso aos procedimentos demandados pela população na própria macrorregião de residência. Em 2010, esse indicador foi bastante heterogêneo entre as macrorregiões nos seus componentes “tratamento em oncologia” e “cirurgia oncológica” [41], assim como observado em nosso estudo com a variável “correspondência entre macrorregiões de tratamento e residência”. Constatamos que a realização do tratamento em outra macrorregião teve um efeito na sobrevida distinto de acordo com a macrorregião de residência (dados não mostrados), sugerindo que o deslocamento em si foi um fator menos importante do que outras questões provavelmente relacionadas à qualidade do serviço para o qual a paciente foi referenciada. A ausência de associação entre maior tempo de deslocamento para o município de tratamento e menor sobrevida corrobora essa proposição. Ademais, macrorregiões que apresentaram sobrevida mais alta em nosso estudo, como Sul e Sudeste, apresentaram boa resolubilidade da atenção oncológica em levantamentos recentes [39].

Além de questões relacionadas à atenção oncológica, outros fatores que não aqueles considerados nesse estudo podem estar implicados nas diferenças regionais de sobrevida verificadas. Dentre eles, destacamos a raça/cor da pele e o status socioeconômico, potencialmente associados com a sobrevida de câncer do colo do útero [7,9,42] e com distribuição heterogênea entre as macrorregiões de Minas Gerais [27,43]. Nordeste e Jequitinhonha apresentaram, no censo de 2010, menor renda média domiciliar *per capita*, maiores taxas de analfabetismo e baixa escolaridade no sexo feminino, além das maiores

proporções de mulheres com 15 anos ou mais negras [27,43]. Leste, Leste do Sul e Norte também apresentaram baixa escolaridade entre as mulheres e menor renda domiciliar. Diferentemente, as macrorregiões Centro, Triângulo do Norte e Triângulo do Sul mostraram melhores estatísticas relativas à escolaridade [27,43]. Vale ressaltar, contudo, que nossas análises foram ajustadas pelo estadiamento, considerado um dos principais fatores pelo qual determinantes sociodemográficos e econômicos operam na sobrevida do câncer [6,10,44]. Ainda assim, reforçamos que a inclusão ou o aprimoramento na completude dessas variáveis nos sistemas de informação do SUS são de extrema importância para o avanço na compreensão dos determinantes da sobrevida para o câncer do colo do útero em Minas Gerais e no Brasil.

Nosso estudo incluiu pacientes que realizaram radioterapia e/ou quimioterapia no âmbito do SUS, não tendo sido incluídos os casos que foram a óbito antes do diagnóstico ou do início do tratamento (truncamento à esquerda), e aqueles cujo tratamento se deu no âmbito privado. A cobertura por planos privados de saúde era de 25% em Minas Gerais em 2015, cabendo ressaltar que parte das pessoas seguradas por esses planos recorrem ao SUS para intervenções de alta complexidade, como no caso do tratamento oncológico [45]. Em comparação com dados populacionais de pacientes com câncer do colo do útero no país em período similar, nossa população apresentou mediana de idade superior (55 contra 52 anos) e maior proporção de pacientes diagnosticadas nos estádios III e IV (56,7% contra 46,4%) [46], o que provavelmente é reflexo da não inclusão em nosso estudo de pacientes cujo tratamento foi exclusivamente cirúrgico.

Esse estudo possui algumas limitações. Primeiramente, a opção de trabalhar com agrupamentos regionais que refletissem a organização da rede de atenção oncológica do estado implicou na existência de categorias com pequeno número de casos e eventos, reduzindo a precisão de estimativas e nossa habilidade de detectar diferenças estatisticamente significativas. Em segundo lugar, há risco de erro de classificação em relação à variável macrorregião de residência, especialmente para as macrorregiões que concentram grande densidade de serviços de alta complexidade, como a Centro. Nestas, a sobrevida pode ser estar superestimada devido ao recebimento de casos mais graves que busquem tratamento e registrem erroneamente a macrorregião em que estão tratando como aquela de suas residências. Outra questão limitante do estudo refere-se à possibilidade de subregistro de diagnósticos que comporiam o score de Elixhauser e a ocorrência de registros referentes a diagnósticos feitos antes do período de um ano antecedendo o início do tratamento, o que poderia reduzir o impacto das comorbidades na mortalidade [33]. Esses fatores atenuariam a associação entre comorbidades e sobrevida, sendo,

contudo, improvável que tenham afetado de forma diferencial as macrorregiões. As limitações decorrentes do uso de dados secundários administrativos também são importantes, especialmente devido aos potenciais confundidores não mensurados, muitos dos quais foram discutidos nos parágrafos anteriores. A variável raça/cor, por exemplo, não foi incluída nas análises devido à sua baixa completude em nosso banco de dados (67,9%).

Um ponto forte do estudo foi o emprego do relacionamento de dados de três sistemas de informação do SUS, o que permitiu a recuperação do histórico terapêutico das pacientes com câncer do colo do útero tratadas em Minas Gerais, pelo SUS, ao longo de um período consideravelmente longo. Essa estratégia permitiu a análise de sobrevida de câncer do colo do útero para um grande número de pacientes provenientes de ampla base populacional. Além disso, ajustamos nossas análises por importantes variáveis clínicas, demonstrando que outros fatores estão operando nas desigualdades verificadas.

Finalmente, avaliamos que as disparidades na qualidade da atenção oncológica provavelmente explicam parte significativa das variações regionais observadas para o risco de óbito em mulheres com câncer do colo do útero em Minas Gerais. Adicionalmente, iniquidades de natureza socioeconômica e demográfica podem também estar implicadas nas associações verificadas. Nosso estudo identifica macrorregiões que notadamente se beneficiariam de aprimoramentos na rede de atenção oncológica, especialmente no que se refere ao cuidado pós-diagnóstico de pacientes com câncer do colo do útero. Nesse sentido, a distribuição mais equitativa dos centros habilitados para tratamento e a garantia de um tratamento oportuno e adequado a todas são pontos que requerem atenção. Para além da atenção oncológica, é importante que se tenha também a redução das desigualdades socioeconômicas e demográficas no horizonte das políticas voltadas para o controle do câncer do colo do útero. Por fim, o aperfeiçoamento dos sistemas de informação e dos registros populacionais de câncer em Minas Gerais e no Brasil permitirá adicionais elucidações sobre os mecanismos que operam no cenário de marcante desigualdade do câncer do colo do útero.

Referências

- [1] K.D. Skyrud, F. Bray, M.T. Eriksen, Y. Nilssen, B. Møller, Regional variations in cancer survival: Impact of tumour stage, socioeconomic status, comorbidity and type of treatment in Norway, *Int. J. Cancer*. 138 (2016) 2190–2200. doi:10.1002/ijc.29967.
- [2] D.C. Farrow, J.M. Samet, W.C. Hunt, Regional variation in survival following the diagnosis of cancer, *J. Clin. Epidemiol.* 49 (1996) 843–847. doi:10.1016/0895-4356(96)00176-X.
- [3] X.Q. Yu, D.L. O’Connell, R.W. Gibberd, D.P. Smith, P.W. Dickman, B.K. Armstrong, Estimating regional variation in cancer survival: a tool for improving cancer care, *Cancer Causes Control*. 15 (2004) 611–618. doi:10.1023/B:CACO.0000036165.13089.e8.
- [4] Y. Ito, A. Ioka, H. Tsukuma, W. Ajiki, T. Sugimoto, B. Rachet, M.P. Coleman, Regional differences in population-based cancer survival between six prefectures in Japan: Application of relative survival models with funnel plots, *Cancer Sci.* 100 (2009) 1306–1311. doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01170.x.
- [5] S. Walters, M. Quaresma, M.P. Coleman, E. Gordon, D. Forman, B. Rachet, Geographical variation in cancer survival in England, 1991-2006: an analysis by Cancer Network., *J. Epidemiol. Community Health*. 65 (2011) 1044–52. doi:10.1136/jech.2010.126656.
- [6] K.F. Brookfield, M.C. Cheung, J. Lucci, L.E. Fleming, L.G. Koniaris, Disparities in survival among women with invasive cervical cancer: a problem of access to care., *Cancer*. 115 (2009) 166–78. doi:10.1002/cncr.24007.
- [7] K.S. Eggleston, A.L. Coker, M. Williams, G. Tortolero-Luna, J.B. Martin, S.R. Tortolero, Cervical cancer survival by socioeconomic status, race/ethnicity, and place of residence in Texas, 1995-2001., *J. Women’s Heal.* 15 (2006) 941–51. doi:10.1089/jwh.2006.15.941.
- [8] K.E. Jensen, C.G. Hannibal, A. Nielsen, A. Jensen, B. Nøhr, C. Munk, S.K. Kjær, Social inequality and incidence of and survival from cancer of the female genital organs in a population-based study in Denmark, 1994-2003, *Eur. J. Cancer*. 44 (2008) 2003–2017. doi:10.1016/j.ejca.2008.06.014.
- [9] I. Vincerževskiene, D. Jasilionis, D. Austys, R. Stukas, A. Kaceniene, G. Smailyte, Education predicts cervical cancer survival: a Lithuanian cohort study., *Eur. J. Public*

- Health. 27 (2017) 421–424. doi:10.1093/eurpub/ckw261.
- [10] E.H. Ibfelt, S.K. Kjær, C. Høgdall, M. Steding-Jessen, T.K. Kjær, M. Osler, C. Johansen, K. Frederiksen, S.O. Dalton, Socioeconomic position and survival after cervical cancer: influence of cancer stage, comorbidity and smoking among Danish women diagnosed between 2005 and 2010., *Br. J. Cancer*. 109 (2013) 2489–95. doi:10.1038/bjc.2013.558.
 - [11] K.C. Mascarello, E. Zandonade, M.H.C. Amorim, Survival analysis of women with cervical cancer treated at a referral hospital for oncology in Espírito Santo State, Brazil, 2000–2005., *Cad. Saude Publica*. 29 (2013) 823–31. doi:10.1590/S0102-311X2013000800019.
 - [12] K. Melan, E. Janky, J. Macni, S. Ulric-Gervaise, M.J. Dorival, J. Veronique-Baudin, C. Joachim, Epidemiology and survival of cervical cancer in the French West-Indies: Data from the Martinique cancer registry (2002–2011), *Glob. Health Action*. 10 (2017). doi:10.1080/16549716.2017.1337341.
 - [13] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil | INCA - Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2017. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil> (accessed October 11, 2019).
 - [14] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Atlas Online de Mortalidade, (2019). <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/> (accessed October 31, 2019).
 - [15] I.R. Barbosa, D.L.B. de Souza, M.M. Bernal, I. do C.C. Costa, Desigualdades regionais na mortalidade por câncer de colo de útero no brasil: tendências e projeções até o ano 2030, *Ciência e Saúde Coletiva*. 21 (2016) 253–262. doi:10.1590/1413-81232015211.03662015.
 - [16] V.R. Girianelli, C.J. Gamarra, G. Azevedo e Silva, Disparities in cervical and breast cancer mortality in Brazil, *Rev. Saude Publica*. 48 (2014) 459–467. doi:10.1590/S0034-8910.2014048005214.
 - [17] C.C. Do Carmo, R.R. Luiz, Survival of a cohort of women with cervical cancer diagnosed in a Brazilian cancer center, *Rev. Saude Publica*. 45 (2011) 661–667. doi:10.1590/S0034-89102011005000029.
 - [18] R.J.V. Alves, G. Watte, A. da S. Garcez, A. Armando, N.W. da Motta, A. de M.

- Zelmanowicz, Assessment of survival in patients with cervical cancer in a hospital based cohort in Southern Brazil, *Brazilian J. Oncol.* 13 (2017). doi:10.26790/bjo20171346a74.
- [19] S.R. Carneiro, M. De Araújo Fagundes, P. De Jesus Oliveira do Rosário, L.M.T. Neves, G. Da Silva Souza, M. Da Conceição Nascimento Pinheiro, Five-year survival and associated factors in women treated for cervical cancer at a reference hospital in the Brazilian Amazon, *PLoS One*. 12 (2017). doi:10.1371/journal.pone.0187579.
- [20] B.L. Queiroz, A.B. Golgher, E.F.L. Amaral, Mudanças demográficas e condições econômicas e sociais em Minas Gerais, in: F.A. Oliveira, W.B. Siqueira (Eds.), *As Muitas Minas Ensaio Sobre a Econ. Min., Conselho Regional de Economia*, Belo Horizonte, 2010: pp. 193–223.
- [21] I. Malachias, F.A. Gomes Leles, M.A. Silva Pinto, *Plano Diretor de Regionalização da Saúde de Minas Gerais (PDR/MG)*, Belo Horizonte, 2011. <http://www.saude.mg.gov.br> (accessed August 26, 2019).
- [22] A.A.G. Junior, R.G. Pereira, E.I. Gurgel, M. Cherchiglia, L.V. Dias, J. Ávila, N. Santos, A. Reis, F.A. Acurcio, W.M. Junior, Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015, *Int. J. Popul. Data Sci.* 3 (2018). doi:10.23889/ijpds.v3i1.446.
- [23] D.R. Withrow, J.D. Pole, E.D. Nishri, M. Tjepkema, L.D. Marrett, Choice of relative or cause-specific approach to cancer survival analysis impacts estimates differentially by cancer type, population, and application: evidence from a Canadian population-based cohort study, *Popul. Health Metr.* 15 (2017). doi:10.1186/s12963-017-0142-4.
- [24] N. Howlader, L.A.G. Ries, A.B. Mariotto, M.E. Reichman, J. Ruhl, K.A. Cronin, Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data, *J. Natl. Cancer Inst.* 102 (2010) 1584–1598. doi:10.1093/jnci/djq366.
- [25] A. Elixhauser, C. Steiner, D.R. Harris, R.M. Coffey, Comorbidity Measures for Use with Administrative Data, *Med. Care.* 36 (1998) 8–27. doi:10.1097/00005650-199801000-00004.
- [26] T.M. Therneau, C.S. Crowson, E.J. Atkinson, Adjusted survival curves, (2015). <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/adjcurve.pdf>.
- [27] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, *Sinopse do censo demográfico: 2010*, Rio de Janeiro, 2011. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv49230.pdf>

(accessed August 27, 2019).

- [28] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Censo Demográfico 2010, (n.d.). <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3175> (accessed October 7, 2019).
- [29] Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), Fundação João Pinheiro (FJP), Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro, Brasília, 2013. <http://atlasbrasil.org.br/2013/en/> (accessed October 7, 2019).
- [30] Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, Diagnóstico e Diretrizes para o Plano da Rede de Atenção em Oncologia, 2015.
- [31] A.M. Da Costa, D. Hashim, J.H.T.G. Fregnani, E. Weiderpass, Overall survival and time trends in breast and cervical cancer incidence and mortality in the Regional Health District (RHD) of Barretos, São Paulo, Brazil, *BMC Cancer*. 18 (2018). doi:10.1186/s12885-018-4956-7.
- [32] G.W. de C. Nascimento, C.C. de A. Pereira, D.I. de C. Nascimento, G.C. Lourenço, C.J. Machado, Cobertura do exame citopatológico do colo do útero no Estado de Minas Gerais, Brasil, no período entre 2000-2010: um estudo a partir dos dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO), *Cad. Saúde Coletiva*. 23 (2015) 253–260. doi:10.1590/1414-462x201500030059.
- [33] N. Brewer, B. Borman, D. Sarfati, M. Jeffreys, S.T. Fleming, S. Cheng, N. Pearce, Does comorbidity explain the ethnic inequalities in cervical cancer survival in New Zealand? A retrospective cohort study., *BMC Cancer*. 11 (2011) 132. doi:10.1186/1471-2407-11-132.
- [34] A. Diaz, P.D. Baade, P.C. Valery, L.J. Whop, S.P. Moore, J. Cunningham, G. Garvey, J.M.L. Brotherton, D.L. O’Connell, K. Canfell, D. Sarfati, D. Roder, E. Buckley, J.R. Condon, Comorbidity and cervical cancer survival of Indigenous and non-Indigenous Australian women: A semi-national registry-based cohort study (2003-2012)., *PLoS One*. 13 (2018) e0196764. doi:10.1371/journal.pone.0196764.
- [35] J.L. Brun, D. Stoven-Camou, R. Trouette, M. Lopez, G. Chene, C. Hocké, Survival and prognosis of women with invasive cervical cancer according to age., *Gynecol. Oncol.* 91 (2003) 395–401. doi:10.1016/s0090-8258(03)00501-8.
- [36] A. Nogueira-Rodrigues, A.C. De Melo, A.H.I. Garces, E. Paulino, F.V.G. Alves, M.N.

- Do Vilaça, L.G. Silva, C.A. Gonçalves, J.C. Fabrini, A.T.V. Carneiro, L.C.S. Thuler, Patterns of care and outcome of elderly women diagnosed with cervical cancer in the developing world, *Int. J. Gynecol. Cancer.* 26 (2016) 1246–1251. doi:10.1097/IGC.0000000000000756.
- [37] B.A. Quinn, X. Deng, A. Colton, D. Bandyopadhyay, J.S. Carter, E.C. Fields, Increasing age predicts poor cervical cancer prognosis with subsequent effect on treatment and overall survival., *Brachytherapy.* 18 (n.d.) 29–37. doi:10.1016/j.brachy.2018.08.016.
- [38] T. de C. da U. Brasil, *Política Nacional de Atenção Oncológica (Relatório de Auditoria Operacional)*, Brasília, 2011.
- [39] Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, *Deliberação CIB-SUS/MG nº 2.846, de 05 de dezembro de 2018. Aprova o Plano da Rede de Atenção em Oncologia - Diagnóstico e Diretrizes - para o Estado de Minas Gerais*, 2018.
- [40] M. da S. Brasil, *Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014, n.d.* http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140_27_02_2014.html (accessed October 22, 2019).
- [41] Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, *Atenção Secundária Intermunicipal e Atenção Terciária 2010*, (2014). <http://www.saude.mg.gov.br/component/gmg/page/1529-atencao-secundaria-intermunicipal-e-atencao-terciaria-2010> (accessed October 15, 2019).
- [42] A.M. McCarthy, T. Dumanovsky, K. Visvanathan, A.R. Kahn, M.J. Schymura, Racial/ethnic and socioeconomic disparities in mortality among women diagnosed with cervical cancer in New York City, 1995-2006, *Cancer Causes Control.* 21 (2010) 1645–1655. doi:10.1007/s10552-010-9593-7.
- [43] Ministério da Saúde / DATASUS - Departamento de Informática do SUS, DATASUS, (n.d.). <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206> (accessed October 22, 2019).
- [44] Ø. Kravdal, Does place matter for cancer survival in Norway? A multilevel analysis of the importance of hospital affiliation and municipality socio-economic resources., *Health Place.* 12 (2006) 527–37. doi:10.1016/j.healthplace.2005.08.005.
- [45] Agência Nacional de Saúde Suplementar, Diretoria de Desenvolvimento Setorial, Gerência de Integração e Ressarcimento ao SUS, *Mapa de Utilização do SUS por*

- Beneficiários de Planos Privados de Saúde, Rio de Janeiro, 2019.
http://www.ans.gov.br/images/stories/noticias/pdf/Mapa_Ressarcimento_3ed.pdf
(accessed October 7, 2019).
- [46] N.L. Renna Junior, G.A.E. Silva, Temporal trend and associated factors to advanced stage at diagnosis of cervical cancer: analysis of data from hospital based cancer registries in Brazil, 2000-2012, *Epidemiol. e Serviços Saúde*. 27 (2018) e2017285. doi:10.5123/S1679-49742018000200003.

Tabelas e figuras

Tabela 01

Distribuição e estimativa^a de sobrevida global e câncer específica em cinco anos segundo variáveis demográficas e clínicas de pacientes diagnosticadas com câncer do colo do útero que realizaram radioterapia e/ou quimioterapia no SUS, em Minas Gerais, Brasil, 2002 – 2015.

	n (%)	Sobrevida global em 5 anos, % (IC95%)	Valor-p ^b	Sobrevida câncer-específica em 5 anos, % (IC95%)	Valor-p ^b
Total	5613 (100,0)	56,3 (55,0; 57,6)		63,6 (62,3; 64,9)	
Macrorregião					
Centro	1884 (33,6)	55,4 (53,2; 57,7)	< 0,001	61,3 (59,1; 63,6)	< 0,001
Centro Sul	187 (3,3)	64,2 (57,7; 71,4)		70,9 (64,6; 77,9)	
Jequitinhonha	62 (1,1)	53,2 (42,2; 67,2)		62,9 (51,6; 76,6)	
Leste	490 (8,7)	54,3 (50,1; 58,9)		63,1 (58,8; 67,7)	
Leste do Sul	179 (3,2)	49,7 (42,9; 57,6)		59,1 (52,1; 67,1)	
Nordeste	235 (4,2)	54,9 (48,9; 61,6)		66,8 (60,8; 73,4)	
Noroeste	111 (2,0)	55,0 (46,4; 65,0)		63,7 (55,2; 73,5)	
Norte	597 (10,6)	62,1 (58,4; 66,2)		72,0 (68,4; 75,8)	
Oeste	330 (5,9)	51,5 (46,4; 57,2)		57,0 (51,8; 62,8)	
Sudeste	532 (9,5)	54,5 (50,4; 58,9)		62,1 (58,0; 66,4)	
Sul	484 (8,6)	58,1 (53,8; 62,6)		65,2 (61,0; 69,7)	
Triângulo do Norte	376 (6,7)	63,6 (58,9; 68,6)		69,1 (64,5; 74,0)	
Triângulo do Sul	146 (2,6)	46,6 (39,2; 55,4)		52,0 (44,3; 61,0)	
Idade (anos), mediana (IIQ)	55,0 (22,0)	N.A.		N.A.	
Idade (anos)					
19 - 49	2054 (36,6)	59,8 (57,8; 62,0)	< 0,001	64,4 (62,4; 66,6)	< 0,001
50 - 59	1370 (24,4)	59,9 (57,4; 62,6)		65,9 (63,4; 68,5)	
60 - 69	1177 (21,0)	55,6 (52,8; 58,5)		63,8 (61,0; 66,7)	
70 - 79	731 (13,0)	48,2 (44,7; 51,9)		60,6 (57,0; 64,5)	
≥ 80	281 (5,0)	37,0 (31,8; 43,1)		51,5 (45,5; 58,2)	
Estadiamento					
I	835 (14,9)	74,9 (72,0; 77,9)	< 0,001	81,8 (79,2; 84,5)	< 0,001
II	1596 (28,4)	63,1 (60,8; 65,5)		70,4 (68,1; 72,7)	
III	2660 (47,4)	49,9 (48,0; 51,8)		57,3 (55,3; 59,2)	
IV	522 (9,3)	38,5 (34,6; 42,9)		44,8 (40,6; 49,4)	
Comorbidades (score de Elixhauser)					
0	5065 (90,2)	58,2 (56,9; 59,6)	< 0,001	65,3 (64,0; 66,7)	< 0,001
1	493 (8,8)	38,7 (34,7; 43,3)		47,8 (43,4; 52,6)	
≥ 2	55 (1,0)	36,4 (25,6; 51,6)		41,5 (29,9; 57,6)	
Tratamento					
Cirurgia com radioterapia/quimioterapia/ambos	1535 (27,3)	60,1 (57,7; 62,6)	0,017	66,9 (64,6; 69,4)	< 0,001
Somente radioterapia	1815 (32,3)	56,6 (54,3; 58,9)		65,3 (63,0; 67,6)	
Radioterapia com quimioterapia	2062 (36,7)	53,4 (51,3; 55,6)		60,2 (58,1; 62,4)	
Somente quimioterapia	201 (3,6)	54,2 (47,8; 61,6)		57,9 (61,4; 65,3)	
Correspondência entre macrorregiões de tratamento e residência					
Sim	4660 (83,0)	56,1 (54,7; 57,5)	0,95	63,0 (61,6; 64,5)	0,3
Não	953 (17,0)	57,3 (54,2; 60,5)		66,3 (63,3; 69,5)	
Tempo de deslocamento para o município de tratamento (minutos)					
< 30	2552 (45,5)	54,7 (52,8; 56,7)	0,27	60,8 (58,9; 62,8)	0,002
30 - 120	1630 (29,0)	57,3 (55,0; 59,8)		64,4 (62,1; 66,8)	
> 120	1431 (25,5)	58,0 (55,5; 60,6)		67,7 (65,2; 70,2)	
Ano do diagnóstico, n (%)					
2002 - 2004	2399 (42,7)	57,5 (55,6; 59,5)	0,45	65,1 (63,2; 67,1)	0,091
2005 - 2007	1506 (26,8)	54,9 (52,5; 57,5)		62,4 (59,9; 64,9)	
2008 - 2010	1708 (30,4)	55,8 (53,5; 58,2)		62,5 (60,2; 64,9)	

Abreviações: IC = intervalo de confiança; IIQ = interval interquartil; N.A. = não aplicável.

Resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$) são mostrados em negrito.

Notas: a. Obtidas pelo método *Kaplan-Meier*; b. Teste de *log-rank*.

Tabela 02

Risco de óbito^a global e câncer-específico por macrorregião em pacientes diagnosticadas com câncer do colo do útero que realizaram radioterapia e/ou quimioterapia no SUS, em Minas Gerais, 2002 – 2015.

	Risco de óbito global, HR (IC95%)		Risco de óbito câncer-específico, HR (IC95%)	
	Bruto	Ajustado ^b	Bruto	Ajustado ^b
Macrorregião, n (%)				
Norte	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Centro	1,21 (1,06; 1,38)**	1,19 (1,04; 1,37)*	1,44 (1,22; 1,69)***	1,42 (1,21; 1,67)***
Centro Sul	0,97 (0,76; 1,24)	1,16 (0,86; 1,56)	1,06 (0,79; 1,42)	1,29 (0,91; 1,83)
Jequitinhonha	1,49 (1,06; 2,10)*	1,97 (1,33; 2,93)***	1,63 (1,10; 2,43)*	2,29 (1,44; 3,62)***
Leste	1,25 (1,06; 1,48)**	1,09 (0,92; 1,29)	1,40 (1,14; 1,71)**	1,22 (0,99; 1,49)
Leste do Sul	1,42 (1,13; 1,79)**	1,60 (1,18; 2,17)**	1,59 (1,21; 2,07)***	1,90 (1,33; 2,70)***
Nordeste	1,27 (1,02; 1,57)*	1,42 (1,06; 1,91)*	1,28 (0,99; 1,66)	1,51 (1,07; 2,13)*
Noroeste	1,23 (0,92; 1,63)	1,55 (1,11; 2,18)*	1,39 (1,00; 1,94)	1,80 (1,22; 2,66)**
Oeste	1,38 (1,15; 1,67)***	1,56 (1,28; 1,90)***	1,68 (1,36; 2,09)***	1,96 (1,56; 2,46)***
Sudeste	1,29 (1,09; 1,52)**	1,17 (0,99; 1,38)	1,44 (1,18; 1,76)***	1,34 (1,09; 1,63)**
Sul	1,14 (0,96; 1,36)	1,13 (0,95; 1,35)	1,30 (1,05; 1,59)*	1,27 (1,03; 1,56)*
Triângulo do Norte	0,92 (0,76; 1,12)	0,91 (0,75; 1,11)	1,10 (0,88; 1,38)	1,08 (0,86; 1,35)
Triângulo do Sul	1,56 (1,23; 2,00)***	1,61 (1,26; 2,06)***	1,94 (1,47; 2,55)***	1,98 (1,50; 2,61)***

Abreviações: HR = *Hazard ratio*; IC = intervalo de confiança; Ref. = referência.

Resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$) são mostrados em negrito; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Notas:

a. Estimado por regressão de Cox estendida.

b. Ajustado por idade + estadiamento + comorbidades (score de Elixhauser) + tratamento + correspondência entre macrorregiões de tratamento e residência + ano do diagnóstico.

Tabela 03

Modelos obtidos por regressão de Cox estendida para avaliação da associação entre macrorregião e risco de óbito global e câncer-específico em pacientes diagnosticadas com câncer do colo do útero que realizaram radioterapia e/ou quimioterapia no SUS, em Minas Gerais, 2002 – 2015.

Macrorregião	Risco de óbito global, HR (IC95%)				
	Modelo 1 (ajustado por idade)	Modelo 1 + Estadiamento	Modelo 1 + Comorbidades	Modelo 1 + Tratamento	Modelo 1 + Correspondência
Norte	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Centro	1,22 (1,06; 1,39)	1,21 (1,06; 1,38)	1,21 (1,06; 1,38)	1,24 (1,08; 1,42)	1,21 (1,06; 1,39)
Centro Sul	1,00 (0,78; 1,28)	0,98 (0,76; 1,25)	0,95 (0,74; 1,22)	1,01 (0,79; 1,29)	1,27 (0,94; 1,72)
Jequitinhonha	1,47 (1,04; 2,06)	1,61 (1,15; 2,26)	1,39 (0,99; 1,95)	1,49 (1,06; 2,09)	1,93 (1,30; 2,86)
Leste	1,22 (1,03; 1,44)	1,09 (0,92; 1,30)	1,18 (1,00; 1,40)	1,21 (1,02; 1,43)	1,25 (1,05; 1,49)
Leste do Sul	1,41 (1,12; 1,77)	1,35 (1,07; 1,70)	1,28 (1,02; 1,61)	1,45 (1,16; 1,83)	1,84 (1,36; 2,50)
Nordeste	1,26 (1,02; 1,56)	1,15 (0,93; 1,42)	1,22 (0,98; 1,50)	1,27 (1,02; 1,57)	1,65 (1,23; 2,21)
Noroeste	1,28 (0,96; 1,70)	1,27 (0,95; 1,69)	1,25 (0,94; 1,67)	1,29 (0,97; 1,72)	1,64 (1,17; 2,30)
Oeste	1,39 (1,15; 1,67)	1,41 (1,17; 1,70)	1,40 (1,17; 1,69)	1,42 (1,18; 1,71)	1,53 (1,25; 1,86)
Sudeste	1,26 (1,07; 1,49)	1,25 (1,06; 1,48)	1,18 (1,00; 1,39)	1,31 (1,11; 1,55)	1,26 (1,07; 1,49)
Sul	1,18 (0,99; 1,40)	1,15 (0,97; 1,37)	1,15 (0,97; 1,37)	1,22 (1,02; 1,45)	1,19 (1,00; 1,41)
T. Norte	0,93 (0,77; 1,14)	0,93 (0,76; 1,13)	0,92 (0,76; 1,12)	0,94 (0,77; 1,14)	0,94 (0,77; 1,14)
T. Sul	1,61 (1,26; 2,05)	1,62 (1,27; 2,07)	1,59 (1,25; 2,03)	1,61 (1,26; 2,05)	1,61 (1,26; 2,05)

Macrorregião	Risco de óbito câncer-específico, HR (IC95%)				
	Modelo 1 (ajustado por idade)	Modelo 1 + Estadiamento	Modelo 1 + Comorbidades	Modelo 1 + Tratamento	Modelo 1 + Correspondência
Norte	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Centro	1,44 (1,23; 1,70)	1,44 (1,22; 1,69)	1,43 (1,22; 1,68)	1,48 (1,25; 1,74)	1,44 (1,22; 1,69)
Centro Sul	1,08 (0,80; 1,44)	1,06 (0,79; 1,41)	1,02 (0,76; 1,37)	1,09 (0,81; 1,46)	1,44 (1,01; 2,05)
Jequitinhonha	1,62 (1,09; 2,41)	1,81 (1,21; 2,70)	1,51 (1,01; 2,25)	1,63 (1,10; 2,43)	2,26 (1,43; 3,57)
Leste	1,38 (1,13; 1,69)	1,22 (1,00; 1,50)	1,33 (1,09; 1,63)	1,36 (1,11; 1,67)	1,42 (1,16; 1,75)
Leste do Sul	1,58 (1,21; 2,06)	1,52 (1,16; 1,98)	1,43 (1,09; 1,88)	1,66 (1,27; 2,17)	2,20 (1,55; 3,12)
Nordeste	1,28 (0,99; 1,66)	1,16 (0,89; 1,50)	1,23 (0,95; 1,59)	1,29 (0,99; 1,67)	1,78 (1,26; 2,51)
Noroeste	1,42 (1,02; 1,98)	1,41 (1,01; 1,97)	1,39 (1,00; 1,94)	1,44 (1,03; 2,00)	1,91 (1,30; 2,83)
Oeste	1,69 (1,36; 2,09)	1,73 (1,40; 2,15)	1,71 (1,38; 2,12)	1,75 (1,41; 2,17)	1,90 (1,51; 2,38)
Sudeste	1,43 (1,17; 1,75)	1,42 (1,17; 1,74)	1,33 (1,09; 1,62)	1,51 (1,24; 1,84)	1,43 (1,17; 1,75)
Sul	1,32 (1,07; 1,62)	1,29 (1,05; 1,58)	1,29 (1,05; 1,58)	1,38 (1,12; 1,69)	1,33 (1,08; 1,63)
T. Norte	1,10 (0,88; 1,39)	1,10 (0,88; 1,38)	1,09 (0,87; 1,36)	1,12 (0,89; 1,40)	1,11 (0,88; 1,39)
T. Sul	1,96 (1,49; 2,58)	2,00 (1,52; 2,63)	1,93 (1,47; 2,55)	1,95 (1,48; 2,57)	1,95 (1,48; 2,57)

Abreviações: HR = *Hazard ratio*; IC = intervalo de confiança; Ref. = referência; T. Norte = Triângulo do Norte; T. Sul = Triângulo do Sul.

Resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$) são mostrados em negrito.

Notas:

“Correspondência” refere-se à variável “correspondência entre macrorregiões de tratamento e residência”.

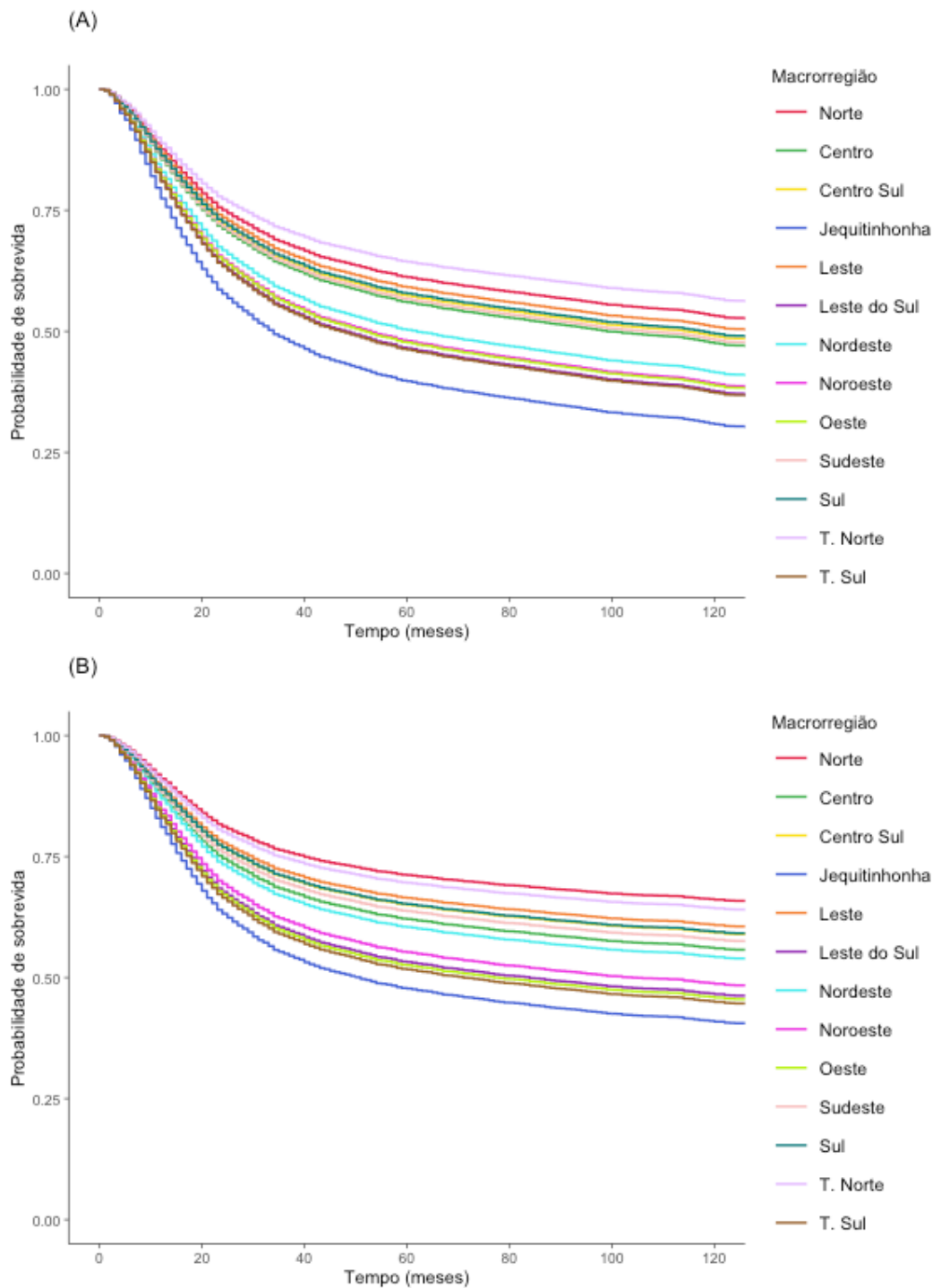


Figura 01

Curvas ajustadas* de sobrevivência global (A) e câncer-específica (B) segundo a macrorregião de residência de pacientes diagnosticadas com câncer do colo do útero que realizaram radioterapia e/ou quimioterapia no SUS, em Minas Gerais, 2002 – 2015.

*Ajuste conforme modelo final: idade + estadiamento + comorbidades (score de Elixhauser) + tratamento + correspondência entre as macrorregiões de tratamento e de residência + ano do diagnóstico.

T. Norte = Triângulo do Norte; T. Sul = Triângulo do Sul.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pergunta de pesquisa central deste trabalho está relacionada a um problema de saúde de pública complexo que demanda múltiplas abordagens para sua compreensão e resolução. Embora tenhamos acompanhado significativa, embora ainda desigual, redução das taxas de incidência do câncer do colo do útero nos últimos anos, as taxas de mortalidade seguem alarmantes no Brasil. Compreender a determinação da sobrevida dessas pacientes é tarefa fundamental para o aprimoramento de estratégias de controle desse câncer. São diversos os fatores que podem operar na sobrevida dessas pacientes, desde aqueles de ordem biológica, clínica e terapêutica até aqueles relacionados a fatores assistenciais e de natureza sociodemográfica e econômica, conforme tem sido mostrado pela literatura.

Nosso estudo se ateve à questão das diferenças geográficas nos padrões de sobrevida de mulheres com câncer do colo do útero em um estado marcado por diferenças socioeconômicas e com uma rede de serviços de saúde regionalizada. Verificamos que, para esse grupo de pacientes submetidas à radioterapia e/ou quimioterapia como parte de seus tratamentos, tanto a sobrevida global quanto a sobrevida câncer-específica apresentaram ampla variação entre as macrorregiões de Minas Gerais. Ademais, verificamos que essas disparidades, de modo geral, não foram explicadas por ajustes no modelo de análise por faixa etária, estadiamento, presença de comorbidades e tratamento recebido, que constituem importantes variáveis que poderiam estar implicadas nesse quadro de desigualdade. Ou seja, haveria explicações para essa desigualdade regional que provavelmente vão além do risco diferencial experimentado por mulheres com idade mais avançada e por aquelas pacientes diagnosticadas tardiamente.

A partir desses resultados, avaliamos dados e informações relativos a outros fatores que poderiam explicar as desigualdades regionais de sobrevida para o câncer do colo do útero em Minas Gerais. As disparidades na estruturação e qualidade da atenção oncológica poderiam explicar esse cenário, como sugere a situação de *deficit* e desigual distribuição das unidades habilitadas para tratamento oncológico e equipamentos de radioterapia entre as macrorregiões, assim como os desiguais resultados de resolubilidade da atenção oncológica para o estado. Todos esses fatores assistenciais contribuiriam para diferenças no acesso oportuno a um tratamento adequado, tendo em vista os princípios de universalidade e integralidade do sistema de saúde. Futuras avaliações podem explorar como esses e outros fatores relacionam-se com desigualdades regionais na sobrevida ou ainda em outros desfechos importantes para o câncer do colo do útero. Nosso estudo também evidencia macrorregiões que apresentaram

preocupantes estimativas de sobrevida e que possivelmente se beneficiariam de aprimoramentos na rede de atenção oncológica.

Não poderíamos deixar de mencionar também a potencial influência de fatores socioeconômicos e demográficos nas desigualdades regionais evidenciadas no presente trabalho. Raça/cor, escolaridade e renda, conforme dados apresentados para a população de Minas Gerais – a qual é a população fonte do nosso estudo -, apresentam distribuição diferencial entre as macrorregiões e tem sido associados com a sobrevida em diversos estudos. Além de poderem estar implicados nos determinantes do acesso à atenção oncológica integral, o *status* socioeconômico poderia operar de diversas formas ao longo de todo o curso do adoecimento dessas pacientes, sendo determinantes para a sua sobrevida. A ausência de variáveis que mensuram essas características é uma importante limitação desse estudo, uma vez que a partir delas poderíamos evidenciar importantes mecanismos de determinação social na sobrevida do câncer do colo do útero e seu papel nas desigualdades regionais observadas para esse desfecho. Nesse sentido, cabe ressaltar a importância da inclusão ou da melhoria da completude dessas variáveis nos sistemas de informação do SUS. Possíveis desdobramentos desse estudo que podem explorar, de maneiras alternativas, o papel desses fatores nas desigualdades regionais que evidenciamos. O delineamento dos estudos ecológicos é uma possibilidade para levantamento de hipóteses dessa natureza.

Podemos concluir que atingimos os objetivos propostos para esse trabalho, tendo sido evidenciada a relação entre macrorregião de residência e sobrevida em mulheres com câncer do colo do útero em Minas Gerais, além de terem sido estimadas as probabilidades de sobrevida por macrorregião e segundo variáveis relevantes, e verificada a influência dessas variáveis na associação principal analisada. Nesse percurso, verificamos a importância de aperfeiçoarmos os sistemas de informação e os registros populacionais de câncer no estado, visto que somente com a coleta sistemática de informações clínicas, assistenciais, terapêuticas, sociodemográficas e econômicas poderemos elucidar de forma mais completa os mecanismos que operam nas desigualdades regionais de sobrevida para essas pacientes.

Nossos resultados podem ser incorporados a um conjunto de trabalhos que evidenciam o caráter desigual em torno da epidemiologia do câncer do colo do útero, mostrando como o local de residência, nesse caso relacionado fortemente às características de uma região de saúde, podem influenciar na sobrevida de mulheres acometidas por esse câncer. Reforçamos a importância da construção e do aperfeiçoamento da rede de atenção oncológica desenvolvida a partir do princípio da regionalização, buscando a superação das marcantes diferenças entre

macrorregiões menos ou mais socioeconomicamente desenvolvidas. A situação aqui abordada corrobora a necessidade de mobilização dos diversos atores envolvidos na elaboração e execução de políticas de saúde que contribuam para a mitigação das desigualdades no âmbito da saúde no estado de Minas Gerais. É preciso garantir a atenção integral à saúde de mulheres que podem ser acometidas por esse câncer, tendo em vista desde as ações de promoção de saúde, prevenção e detecção precoce até a garantia do acesso ao tratamento oportuno e baseado nas melhores evidências.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Mapa de Utilização do SUS por Beneficiários de Planos Privados de Saúde. Rio de Janeiro: [s.n.], 2019. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/images/stories/noticias/pdf/Mapa_Ressarcimento_3ed.pdf>. Acesso em: 7 out. 2019.
- ALLEMANI, C. *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **Lancet**, v. 391, p. 1023-1075, 2018.
- ALVES, C. M. M.; GUERRA, M., R.; BASTOS, R. R. Tendência de mortalidade por câncer de colo de útero para o Estado de Minas Gerais, Brasil, 1980-2005. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 8, p. 1693-1700, ago. 2009.
- ALVES, R. J. V. et al. Sobrevida de mulheres com câncer de colo uterino em um centro de referência do sul do Brasil. **Braz J Oncol**, v. 12, n. 46, p. 1-7, 2017.
- AQUINO, E. M. L. de. Situação atual da detecção precoce do câncer cérvico-uterino no Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 2, n. 1, jan./mar. 1986.
- ARBYN, M. et al. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. **Eur J Cancer**, v. 45, n. 15, p. 2640-2648, out. 2009.
- BOSCH, F. X. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **J Clin Pathol**, v. 55, n. 4, p. 244-265, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Viva Mulher: câncer do colo do útero, informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas**. Rio de Janeiro: INCA, 2002a.
- _____. Ministério da Saúde. Portaria nº 373, de 27 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre a NOAS-SUS 01/2002 – Norma Operacional de Assistência à Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 fev. 2002b.
- _____. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.439, de 08 de dezembro de 2005. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 9 dez., 2005. p. 80-81.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde**. Rio de Janeiro: INCA, 2006.
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 719, de 28 de dezembro de 2007. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2007.

_____. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010. Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 dez., 2010, p. 89.

_____. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.473, de 24 de junho de 2011. Institui os Comitês Gestores, Grupos Executivos, Grupos Transversais e os Comitês de Mobilização Social e de Especialistas dos compromissos prioritários de governo organizados por meio de Redes Temáticas de Atenção à Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2011a.

_____. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 jun., 2011b.

_____. Ministério da Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil, 2011-2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011c.

_____. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 nov., 2012.

_____. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 maio, 2013a. p. 129-132.

_____. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3.394, de 30 de dezembro de 2013. Institui o Sistema de Informação de Câncer (SISCAN) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 dez., 2013b. p. 57-58.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia Prático Sobre HPV: Guia de Perguntas e Respostas para Profissionais de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013c.

_____. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 189, de 31 de janeiro de 2014. Institui o Serviço de Referência para Diagnóstico e Tratamento de Lesões Precursoras do Câncer do Colo de Útero (SRC), o Serviço de Referência para Diagnóstico de Câncer de Mama (SDM) e os respectivos incentivos financeiros de custeio e de investimento para a sua implantação. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 jul. 2014a, p. 76.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Implantação das Redes de Atenção à Saúde e outras estratégias da SAS**. Brasília: MS, 2014b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual de Bases Técnicas da Oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais**. 22ª ed. Brasília: MS, 2016.

_____. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Atlas Online de Mortalidade**. [online]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/> Acesso em: 26 set. 2018.

_____. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 13.896, de 30 de outubro de 2019. Altera a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, para que os exames relacionados ao diagnóstico de neoplasia maligna sejam realizados no prazo de 30 (trinta) dias, no caso em que especifica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 out. 2019.

BRAY, F. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. **Lancet Oncol**, v. 13, p. 790-801, 2012.

BRAY, F.; SOERJOMATARAM, I. The Changing Global Burden of Cancer: Transitions in Human Development and Implications for Cancer Prevention and Control. In: GELBAND, H. et al. (Ed.). **Cancer: disease control priorities**. 3.ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2015. 3 v. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343643/>. Acesso em: 15 jun 2018.

BRAY, F. *et al.* Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BREWER, N. et al. Does comorbidity explain the ethnic inequalities in cervical cancer survival in New Zealand? A retrospective cohort study. **BMC Cancer**, v. 11, n. 132, 2011.

BROOKFIELD, K. F. *et al.* Disparities in survival among women with invasive cervical cancer: a problem of access to care. **Cancer**, v. 115, n. 1, p. 166-178, jan. 2009.

BRUN, J. *et al.* Survival and prognosis of women with invasive cervical cancer. **Gynecol Oncol**, v. 91, p. 395-401, 2003.

CALABRICH, A; ASSAD, D. X.; DE MELO; A. C.; NOGUEIRA, A. **Câncer do colo do útero**. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, [S. l.], 2017.

CARMO, C. C.; LUIZ, R. R. Survival of a cohort of women with cervical cancer diagnosed in a Brazilian cancer center. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 661-667, aug. 2011.

CARNEIRO, S. R. *et al.* Five-year survival and associated factors in women treated for cervical cancer at a reference hospital in the Brazilian Amazon. **PLoS ONE**, v. 12, n. 11, e0187579, 2017.

CARVALHO, M. S. *et al.* **Análise de sobrevivência: teorias e aplicações em saúde** [online]. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2005. ISBN 978-85-7541-302-9.

CHEN, T. *et al.* Survival of cervical cancer patients in Germany in the early 21st century: A period analysis by age, histology, and stage. **Acta Oncologica**, v. 51, p. 915-921, 2012.

CLIFFORD, G. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. **Vaccine**, suppl. 3, p. 26-34, ago. 2006.

COKER, A. L. et al. Socioeconomic status and cervical cancer survival among older women: findings from the SEER-Medicare linked data cohorts. **Gynecol Oncol**, v. 102, n. 2, p. 278-284, 2006.

COKER, A. L.; EGGLESTON, K. S.; RAMONDETTA, L. Ethnic disparities in cervical cancer survival among Medicare eligible women in a multiethnic population. **Int J Gynecol Cancer**, v. 19, n.1, p. 13-20, 2009.

CROSBIE, E. J. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet**, v. 382, p. 889-899, 2013.

DA COSTA, A. M. et al. Overall survival and time trends in breast and cervical cancer incidence and mortality in the Regional Health District (RHD) of Barretos, São Paulo, Brazil. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1079, p. 1-9.

DARLIN, L. et al. Elderly women above screening age diagnosed with cervical cancer have a worse prognosis. **Anticancer Res**, v. 34, p. 5147-5152, 2014.

DENNY, L. et al. Interventions to close the divide for women with breast and cervical cancer between low-income and middle-income countries and high-income countries. **Lancet**, v. 389, n. 10071, p. 861-870, fev. 2017.

DENSLOW, S. A. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. **Int J STD AIDS**, v. 25, n. 3, p. 163-177, mar. 2014.

DIAZ, A. et al. Comorbidity and cervical cancer survival of Indigenous and non-Indigenous Australian women: A semi-national registry-based cohort study (2003-2012). **PLoS ONE**, v. 13, n. 5, e0196764, 2018.

DOUINE, M. et al. Survival of patients with invasive cervical cancer in French Guiana, 2003–2008. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 125, p. 166-167, 2014.

DROLET, M. et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 394, n. 10197, p. 497–509, 10 ago. 2019.

EGGLESTON, K. S. et al. Cervical cancer survival by socioeconomic status, race/ethnicity, and place of residence in Texas, 1995-2001. **J Womens Health**, v. 15, n. 8, p. 941-951, 2006.

ELIXHAUSER, A.; STEINER, C.; HARRIS, D. R.; COFFEY, R. M. Comorbidity measures for use with administrative data. **Medical Care**. v. 36, n. 1, p. 8-27, 1998.

ELLIS, L. et al. Cancer incidence, survival and mortality: Explaining the concepts. **Int J Cancer**, n. 135, p. 1774-1782, 2014.

EMMETT, M. et al. Cervical cancer - does the morphological subtype affect survival rates? **J Obstet Gynaecol**, v. 38, n. 4, p. 548-555, 2018.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer do colo de útero**. São Paulo: FEBRASGO, 2017.

FERLAY, J. *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 08 jan. 2019.

FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 125, p. 97-98, 2014.

FITZMAURICE, C. *et al.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. **JAMA Oncol**, jun. 2018.

GIRIANELLI, V. R.; GAMARRA, C. J.; SILVA, G. A. Disparities in cervical and breast cancer mortality in Brazil. **Rev Saúde Pública**, v. 48, n. 3, p. 459-467, 2014.

GUERRA, M. R. *et al.* Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. **Rev Bras Epidemiol**, v. 20, suppl 1, p. 102-117, 2017.

GUERRA JR., A. A. *et al.* Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. **International Journal of Population Data Science**, v. 3, n. 1, 2018.

HOFFMAN, B. L. *et al.* (org.). **Ginecologia de Williams**. Tradução Ademar Valadares Fonseca *et al.* 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

HOWLADER, N. *et al.* Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 20, p. 1584-1598, 20 out. 2010.

IBFELT, E. *et al.* Socioeconomic position and survival after cervical cancer: influence of cancer stage, comorbidity and smoking among Danish women diagnosed between 2005 and 2010. **Br J Cancer**, v. 109, n. 9, p. 2489-2495, 2013.

IBFELT, E. *et al.* Socioeconomic position and stage of cervical cancer in Danish women diagnosed 2005 to 2009. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 21, n. 5, p. 835-842, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios**. Panorama da Saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde (PNAD, 2008). Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Sinopse do censo demográfico 2010**. 2018. [online]. Disponível em: <<https://censo2010.ibge.gov.br/>> Acesso em: 27 set. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Câncer do colo do útero. **Revista brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 4, p.351-354, 2000. (Conduas do INCA/MS).

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Plano de ação para redução da incidência e mortalidade por câncer do colo do útero**: sumário executivo. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio. Organização de Rede. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero** - 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2016

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. **Int J Cancer**, v. 119, p. 1108-1124, 2006.

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**, v. 370, n. 9599, p. 1609-1621, nov. 2007.

INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER (UICC). **TNM – Classification of Malignant Tumours**. 7 ed. Wiley-Blackwell, 2009.

KATANYOO, K.; SANGUANRUNGSIRIKUL, S.; MANUSIRIVITHAYA, S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. **Gynecol Oncol**, v. 125, n. 2, p. 292-296, 2012.

KRAVDAL, Ø. Does place matter for cancer survival in Norway? A multilevel analysis of the importance of hospital affiliation and municipality socio-economic resources. **Health & Place**, v. 12, n. 4, p. 527–37, dez. 2006.

LIM, J.; ASHING-GIWA, K. T. Examining the effect of minority status and neighborhood characteristics on cervical cancer survival outcomes. **Gynecol Oncol**, v. 121, p. 87-93, 2011.

LIU, Z. C. et al. Multiple sexual partners as a potential independent risk factor for cervical cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 16, n. 9, p. 3893-3900, 2015.

LÖWY, I. The gender of cancer. **Clio**, v. 37, 2013.

MALACHIAS, I.; LELES, F. A. G.; PINTO, M. A. S. **Plano Diretor de Regionalização da Saúde de Minas Gerais**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, 2010.

MASCARELLO, K. C.; ZANDONADE, E.; AMORIM, M. H. C. Survival analysis of women with cervical cancer treated at a referral hospital for oncology in Espírito Santo State, Brazil, 2000-2005. **Cad Saúde Pública**, v. 29, n. 4, p. 823-831, abr. 2013.

MEIRA, K. C. et al. Mortalidade por câncer do colo do útero no estado de Minas Gerais, análise do efeito da idade-período-coorte de nascimento. **Cad Saúde Colet**, v. 20, n. 3, p. 381-388, 2012.

MELAN, K. et al. Epidemiology and survival of cervical cancer in the French West-Indies: Data from the Martinique cancer registry (2002–2011). **Global Health Action**, v. 10, n. 1, 2017.

MENDES, E. V. As redes de atenção à saúde. **Cien Saude Colet**, v. 15, n. 5, p. 2297-2305, 2010.

MENDES, E. V. **As redes de atenção à saúde**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2011. 549 p.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde. Programa de Avaliação e Vigilância do Câncer e seus Fatores de Risco – PAV/MG. **Situação do câncer em Minas Gerais e suas macrorregiões de saúde**. Belo Horizonte: SES-MG, 2013. v. 1

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado ds Saúde. **Diagnóstico e Diretrizes para o Plano da Rede de Atenção em Oncologia**, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Imunizações – Boletim Informativo – Vacinação contra HPV**. Novembro, 2016.

MOVVA, S. Racial differences in cervical cancer survival in the Detroit metropolitan area. **Cancer**, v. 112, n. 6, p. 1264-1271, 2008.

MUÑOZ, N. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med**, v. 348, n. 6, p. 518-527, fev. 2003.

NOGUEIRA-RODRIGUES, A. *et al.* Patterns of Care and Outcome of Elderly Women Diagnosed With Cervical Cancer in the Developing World. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 26, n. 7, set. 2016.

NOGUEIRA-RODRIGUES, A. *et al.* Lack of Impact of Race Alone on Cervical Cancer Survival in Brazil. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 5, p. 1209-1214, 2018.

NOONE, A. M. et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015**. National Cancer Institute, abr. 2018. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/> Acesso em: 06 ago. 2018.

NOWAKOWSKI, A. et al. Cervical cancer histology, staging and survival before and after implementation of organised cervical screening programme in Poland. **PLoS ONE**, v. 11, n. 5, e0155849, 2015.

OLIVEIRA, M. M. et al. Cobertura de exame Papanicolaou em mulheres de 25 a 64 anos, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde e o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, n. 21, e180014, 2018.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Oficina Sanitaria Panamericana. Manual de normas y procedimientos para el control del cáncer del cuello uterino. Publicación Científica no. 248. Washington: PAHO; 1972.

OSIS, M. J. M. D. Paism: um marco na abordagem da saúde reprodutiva no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, supl. 1, p. 25-32, 1998.

PETO, J. *et al.* The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. **Lancet**, v. 364, n. 9430, p. 249-256, jul. 2004.

PLUMMER, M.; PETO, J.; FRANCESCHI, S. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. **Int J Cancer**, v. 130, p. 2638-2644, 2012.

PORTO, M. A.; HABIB, P. A. B. B. Viva Mulher: Constructing a cervical cancer control program in Brazil. **Dynamis**, v. 34, n. 1, p. 101-123, 2014.

QUINN, M. *et al.* Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. **BMJ**, v. 318, n. 7188, p. 904-908, 1999.

RAUH-HAIN, J. A. *et al.* Racial disparities in cervical cancer survival over time. **Cancer**, v. 119, n. 20, p. 3644-3652, out. 2013.

RENNA JR., N. L.; SILVA, G. A. Tendências temporais e fatores associados ao diagnóstico em estágio avançado de câncer do colo uterino: análise dos dados dos registros hospitalares de câncer no Brasil, 2000-2012. **Epidemiol. Serv. Saude**, v. 27, n. 2, e2017285, 2018.

ROURA, E. *et al.* Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. **Int J Cancer**, v. 135, n. 2, p. 453-466, jul. 2014.

SANKARANARAYANAN, R. *et al.* Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. **Lancet Oncol**, v. 11, p. 165-173, 2010.

SANT, M. *et al.* Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EURO CARE-5 study. **European Journal of Cancer**, v. 51, p. 2191-2205, 2015.

SANTOS, M. (org.). **Diretrizes oncológicas 2**. São Paulo: Doctor Press Ed. Científica, 2019. 844 p.

SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P. E. The promise of global cervical-cancer prevention. **N Engl J Med**, v. 353, n. 20, p. 2101-2104, 2005.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS. **Plano Diretor de Regionalização** [Internet]. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/component/gmg/page/401-regionalizacao-assistencial-sesmg>. Acesso em: 31 ago. 2018.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS. Deliberação CIB-SUS/MG nº 2.846, de 05 de dezembro de 2018. Aprova o Plano da Rede de Atenção em Oncologia – Diagnóstico e Diretrizes - para o Estado de Minas Gerais. 12 dez. 2018.

TEIXEIRA, L. A. O câncer de colo do útero no Brasil. In: TEIXEIRA, L. A. (Org.). **Câncer de mama, câncer de colo de útero: conhecimentos, políticas e práticas**. Rio de Janeiro: Outras Letras, 2015. p. 75-114.

THERNEAU, T. M.; CROWSON, C. S.; ATKINSON, E. J. Adjusted survival curves, 2015. Disponível em: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/adjcurve.pdf>. Acesso em: 09 set. 2019.

THULER, L. C. S. Câncer do colo do útero no Brasil: Estado da Arte. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 3, p. 321-337, 2012.

THULER, L. C. S.; DE AGUIAR, S. S.; BERGMANN, A. Determinantes do diagnóstico em estágio avançado do câncer do colo do útero no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 6, p. 237-243, 2014.

TOMASI, E. et al. Estrutura e processo de trabalho na prevenção do câncer de colo de útero na Atenção Básica à Saúde no Brasil: Programa de Melhoria do Acesso e da Qualidade – PMAQ. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v.15, n. 2, p. 171-180, 2015.

VACCARELLA, S. et al. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. **Eur J Cancer**, v. 49, n. 15, p. 3262-3273, out. 2013.

VAN DER AA, M. A. et al. Comorbidity and age affect treatment policy for cervical cancer: a population-based study in the south of The Netherlands, 1995-2004. **Eur J Gynaecol Oncol**, v. 29, n. 5, p. 493-498, 2008.

VINCERŽEVSKIENE, I. et al. Education predicts cervical cancer survival: a Lithuanian cohort study. **Eur J Public Health**, v. 27, n. 3, p. 421-424, jun. 2017.

WALBOOMERS, J. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol**, v. 189, n. 1, p. 12-19, 1999.

WERAGODA, J. et al. An examination of racial differences in 5-year survival of cervical cancer among African American and white American women in the southeastern US from 1985 to 2010. **Cancer Med**, v. 5, n. 8, p. 2126-2135, ago. 2016.

WIEBE, E.; DENNY, L.; THOMAS, G. FIGO CANCER REPORT 2012 – Cancer of the cervix uteri. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 119, S2, p. S100–S109, 2012.

WITHROW, D. R. et al. Choice of relative or cause-specific approach to cancer survival analysis impacts estimates differentially by cancer type, population, and application: evidence from a Canadian population-based cohort study. **Population health metrics**, v. 15, n. 24, 2017.

WALTERS, S. et al. Geographical variation in cancer survival in England, 1991-2006: an analysis by Cancer Network. **Journal of epidemiology and community health**, v. 65, n. 11, p. 1044–52, nov. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice - 2nd ed.** Geneva: World Health Organization; 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016.** Geneva: World Health Organization; 2018a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases country profiles 2018.** Geneva: World Health Organization; 2018b.

YOKOI, E. et al. Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma. **J Gynecol Oncol**, v. 28, n. 2, e19, 2017.

YU, X. Q. et al. Estimating regional variation in cancer survival: a tool for improving cancer care. **Cancer Causes and Control**, v. 15, n. 6, p. 611–618, ago. 2004.

APÊNDICE A – Resultados não apresentados no artigo

Tabela A1. Distribuição das variáveis do estudo segundo macrorregião de residência de pacientes diagnosticadas com câncer do colo do útero e submetidas à radioterapia e/ou quimioterapia no SUS, em Minas Gerais, Brasil, 2002 – 2010.

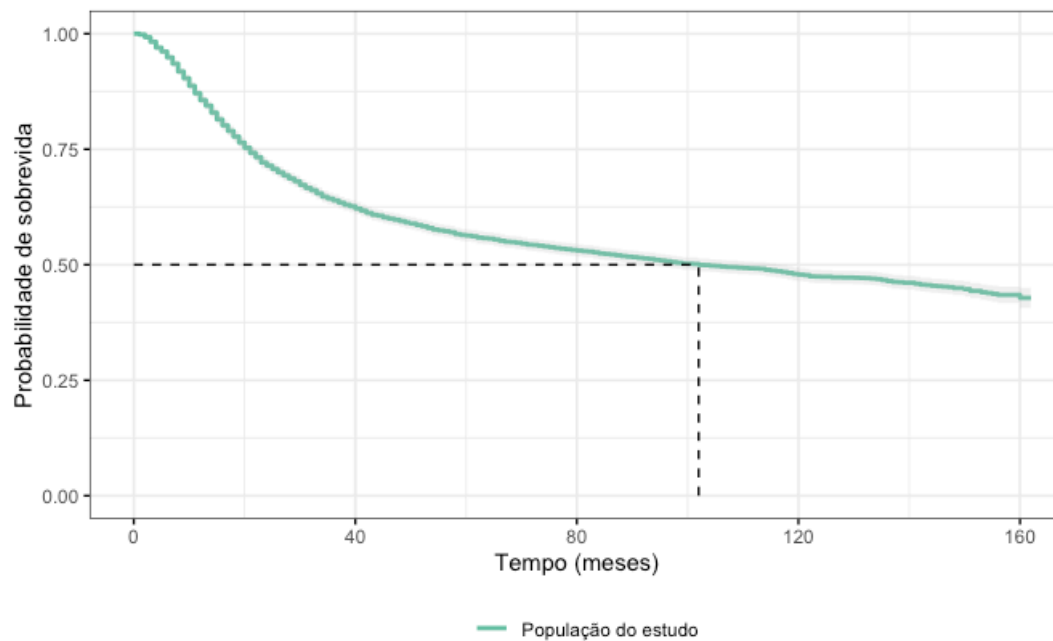
Características	Centro (N=1884)	Centro Sul (N=187)	Jequit. (N=62)	Leste (N=490)	Leste Sul (N=179)	Nordeste (N=235)	Noroeste (N=111)	Norte (N=597)	Oeste (N=330)	Sudeste (N=532)	Sul (N=484)	T. Norte (N=376)	T. Sul (N=146)	Valor-p ^a
Idade, mediana (IIQ)	54,0 (21,0)	54,0 (20,0)	52,5 (27,5)	58,0 (20,0)	57,0 (21,0)	55,0 (21,0)	54,0 (24,0)	54,0 (22,0)	54,0 (22,0)	59,0 (22,0)	55,0 (19,0)	55,0 (22,0)	53,5 (24,0)	< 0,001
Faixa etária (anos), n (%)														
19 a 49	707 (37,5)	76 (40,6)	28 (45,2)	142 (29,0)	58 (32,4)	96 (40,9)	46 (41,4)	239 (40,0)	133 (40,3)	153 (28,8)	169 (34,9)	145 (38,6)	62 (42,5)	< 0,001
50 a 59	489 (26,0)	38 (20,3)	11 (17,7)	128 (26,1)	43 (24,0)	55 (23,4)	25 (22,5)	141 (23,6)	67 (20,3)	124 (23,3)	137 (28,3)	88 (23,4)	24 (16,4)	
60 a 69	358 (19,0)	49 (26,2)	8 (12,9)	116 (23,7)	38 (21,2)	43 (18,3)	28 (25,2)	110 (18,4)	77 (23,3)	131 (24,6)	110 (22,7)	77 (20,5)	32 (21,9)	
70 a 79	240 (12,7)	17 (9,1)	12 (19,4)	65 (13,3)	30 (16,8)	28 (11,9)	10 (9,0)	75 (12,6)	35 (10,6)	95 (17,9)	55 (11,4)	46 (12,2)	23 (15,8)	
80 ou mais	90 (4,8)	7 (3,7)	3 (4,8)	39 (8,0)	10 (5,6)	13 (5,5)	2 (1,8)	32 (5,4)	18 (5,5)	29 (5,5)	13 (2,7)	20 (5,3)	5 (3,4)	
Estadiamento, n (%)														
I	298 (15,8)	27 (14,4)	12 (19,4)	28 (5,7)	19 (10,6)	20 (8,5)	8 (7,2)	129 (21,6)	64 (19,4)	85 (16,0)	76 (15,7)	51 (13,6)	18 (12,3)	< 0,001
II	543 (28,8)	54 (28,9)	20 (32,3)	108 (22,0)	50 (27,9)	42 (17,9)	54 (48,6)	149 (25,0)	108 (32,7)	143 (26,9)	123 (25,4)	141 (37,5)	61 (41,8)	
III	887 (47,1)	93 (49,7)	28 (45,2)	308 (62,9)	93 (52,0)	155 (66,0)	37 (33,3)	248 (41,5)	127 (38,5)	255 (47,9)	234 (48,3)	147 (39,1)	48 (32,9)	
IV	156 (8,3)	13 (7,0)	2 (3,2)	46 (9,4)	17 (9,5)	18 (7,7)	12 (10,8)	71 (11,9)	31 (9,4)	49 (9,2)	51 (10,5)	37 (9,8)	19 (13,0)	
Comorbidades, n (%)														
0	1750 (92,9)	162 (86,6)	51 (82,3)	434 (88,6)	143 (79,9)	207 (88,1)	101 (91,0)	557 (93,3)	315 (95,5)	439 (82,5)	435 (89,9)	341 (90,7)	130 (89,0)	< 0,001
1	124 (6,6)	22 (11,8)	8 (12,9)	51 (10,4)	30 (16,8)	26 (11,1)	9 (8,1)	37 (6,2)	13 (3,9)	80 (15,0)	45 (9,3)	33 (8,8)	15 (10,3)	
≥ 2	10 (0,5)	3 (1,6)	3 (4,8)	5 (1,0)	6 (3,4)	2 (0,9)	1 (0,9)	3 (0,5)	2 (0,6)	13 (2,4)	4 (0,8)	2 (0,5)	1 (0,7)	
Correspondência entre macrorregiões de residência e tratamento, n (%)														
Iguais	1880 (99,8)	22 (11,8)	0 (0,0)	435 (88,8)	1 (0,6)	2 (0,9)	8 (7,2)	589 (98,7)	208 (63,0)	529 (99,4)	472 (97,5)	368 (97,9)	146 (100,0)	< 0,001
Diferentes	4 (0,2)	165 (88,2)	62 (100,0)	55 (11,2)	178 (99,4)	233 (99,1)	103 (92,8)	8 (1,3)	122 (37,0)	3 (0,6)	12 (2,5)	8 (2,1)	0 (0,0)	
Tempo de deslocamento (minutos), n (%)														
0 a 29	1119 (59,4)	19 (10,2)	0 (0,0)	296 (60,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	7 (6,3)	242 (40,5)	92 (27,9)	269 (50,6)	137 (28,3)	261 (69,4)	109 (74,7)	< 0,001
30 a 59	389 (20,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (7,6)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (2,7)	21 (6,4)	55 (10,3)	95 (19,6)	60 (16,0)	10 (6,8)	
60 a 89	128 (6,8)	79 (42,2)	0 (0,0)	47 (9,6)	2 (1,1)	8 (3,4)	0 (0,0)	29 (4,9)	83 (25,2)	81 (15,2)	100 (20,7)	16 (4,3)	5 (3,4)	
90 ou mais	248 (13,2)	89 (47,6)	62 (100,0)	110 (22,4)	176 (98,3)	226 (96,2)	104 (93,7)	310 (51,9)	134 (40,6)	127 (23,9)	152 (31,4)	39 (10,4)	22 (15,1)	

Abreviações: IIQ = interval interquartil; Jequit. = Jequitinhonha; T. Norte = Triângulo do Norte; T. Sul = Triângulo do Sul.

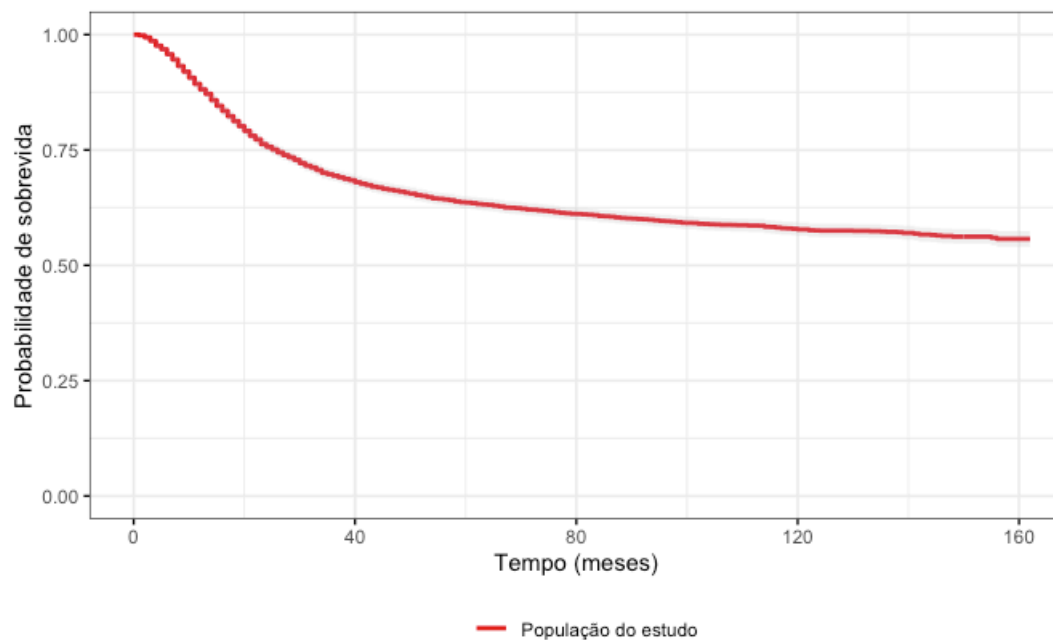
Resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$) são mostrados em negrito.

Notas: a. Teste de qui-quadrado de *Pearson* para variáveis qualitativas e teste de *Kruskal-Wallis* para variáveis contínuas.

a. Sobrevida global



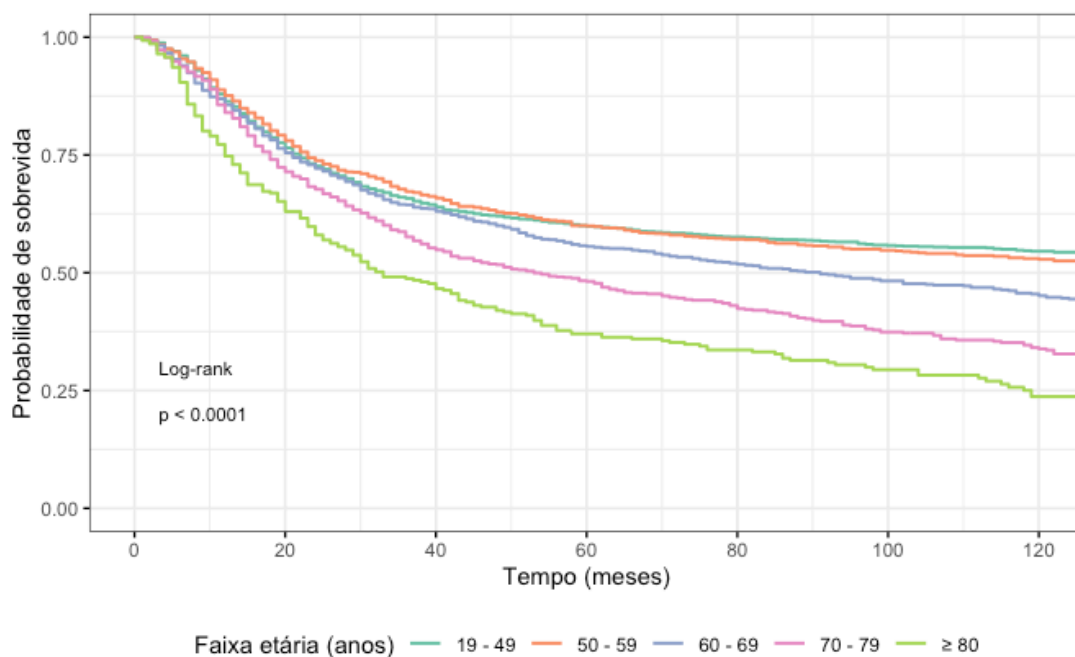
b. Sobrevida câncer-específica

**Figura A1**

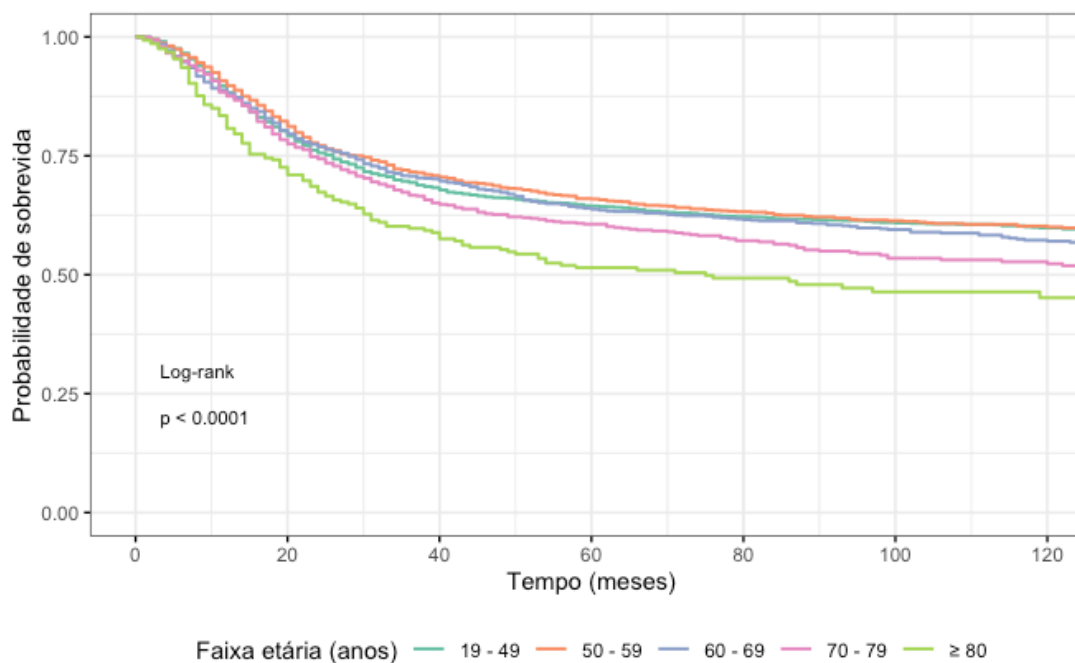
Curvas de sobrevida global (a) e câncer-específica (b) para as mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero que iniciaram tratamento incluindo radioterapia e/ou quimioterapia no SUS, em Minas Gerais, 2002 – 2010.

A linha tracejada na em “a” indica a mediana de sobrevida; na análise de sobrevida câncer-específica, esse ponto não foi atingido no período observado.

a. Sobrevida global

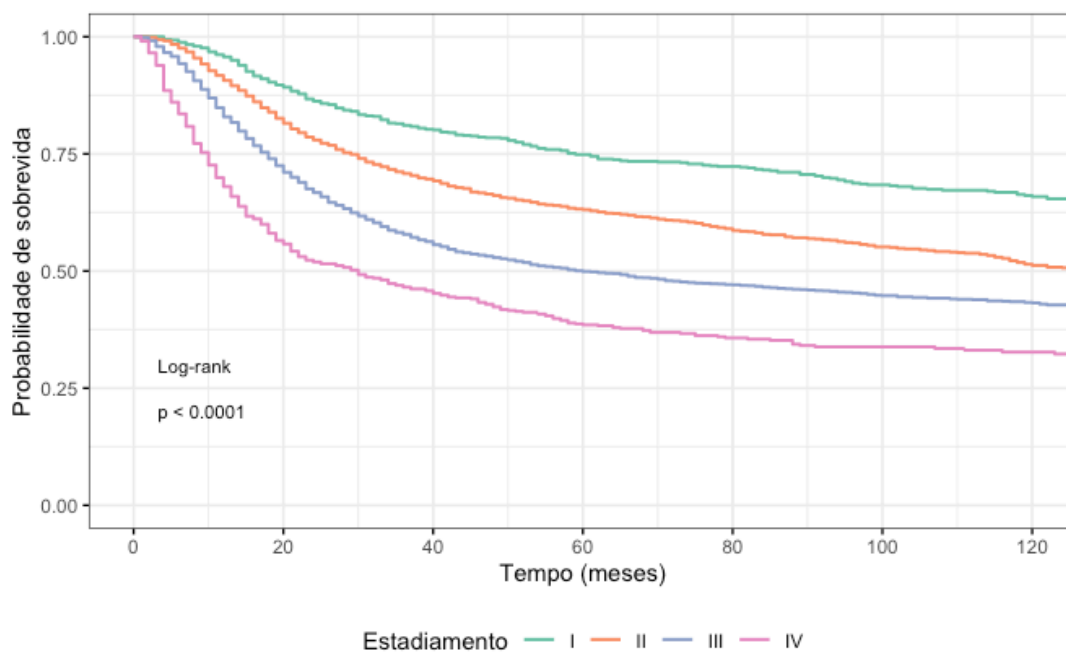


b. Sobrevida câncer-específica

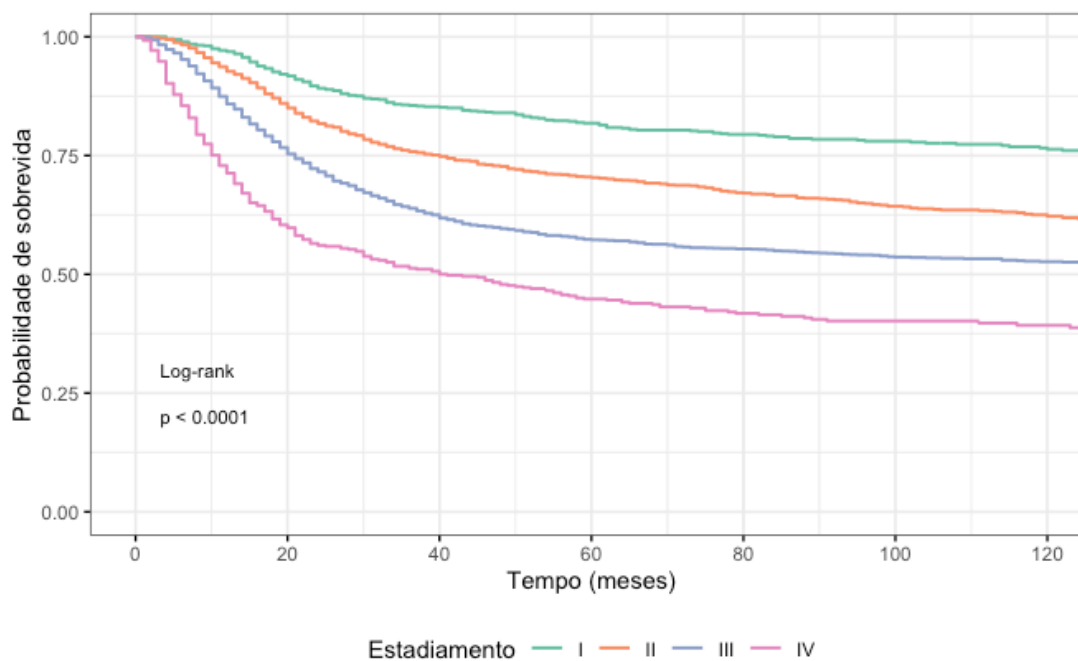
**Figura A2**

Curvas de sobrevida global (a) e câncer-específica (b) segundo faixa etária para mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero que iniciaram tratamento incluindo radioterapia e/ou quimioterapia no SUS, em Minas Gerais, 2002 – 2010.

a. Sobrevida global

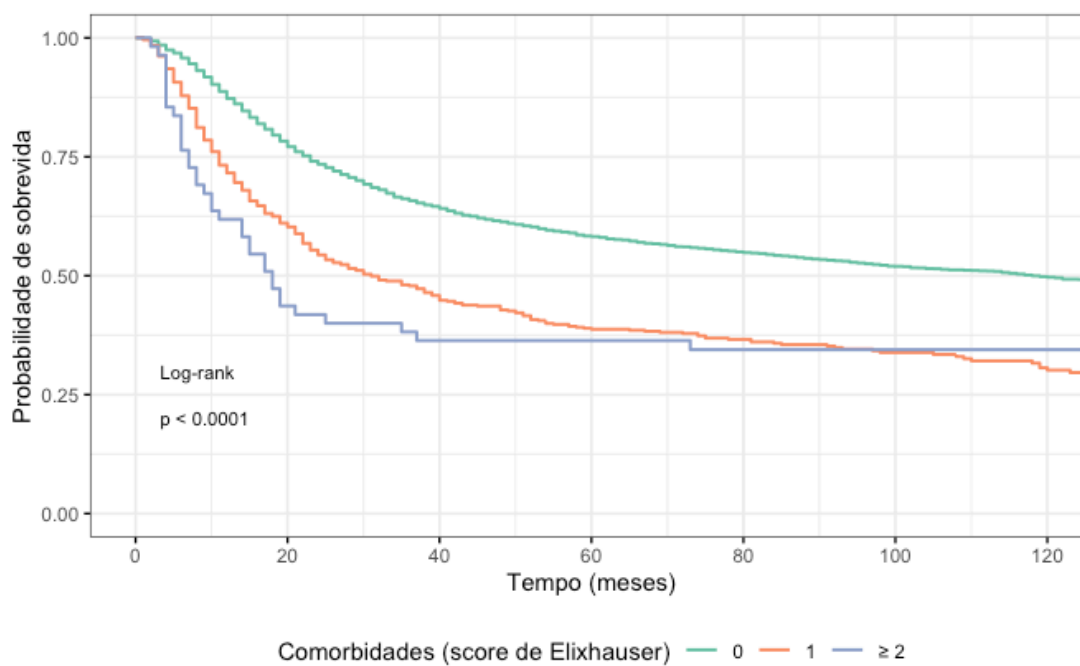


b. Sobrevida câncer-específica

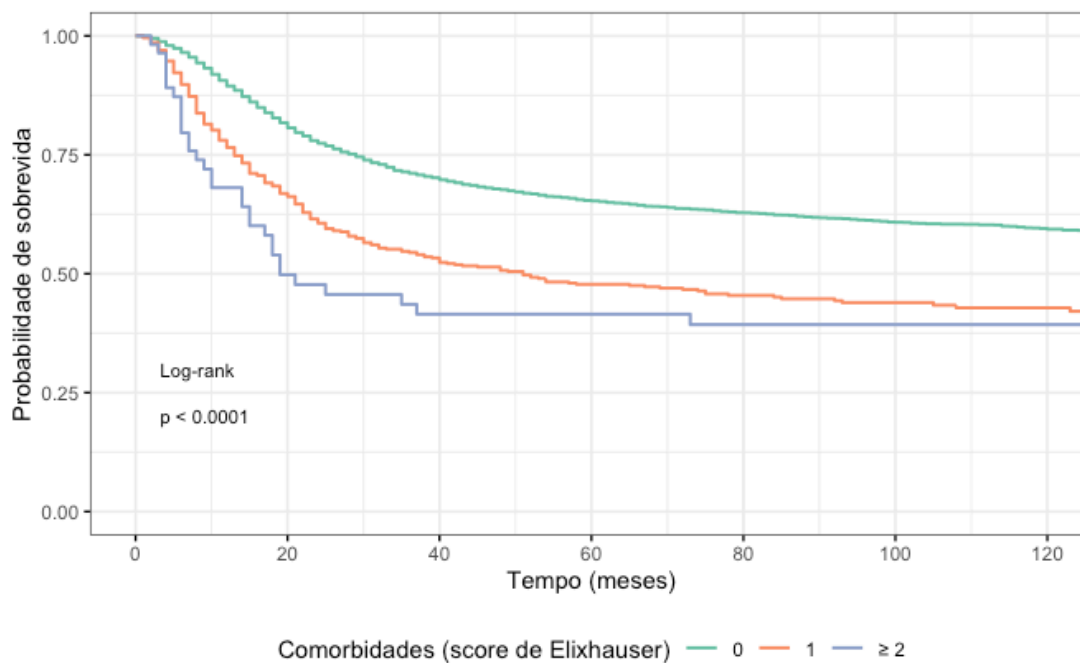
**Figura A3**

Curvas de sobrevida global (a) e câncer-específica (b) segundo estadiamento para mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero que iniciaram tratamento incluindo radioterapia e/ou quimioterapia no SUS, em Minas Gerais, 2002 – 2010.

a. Sobrevida global

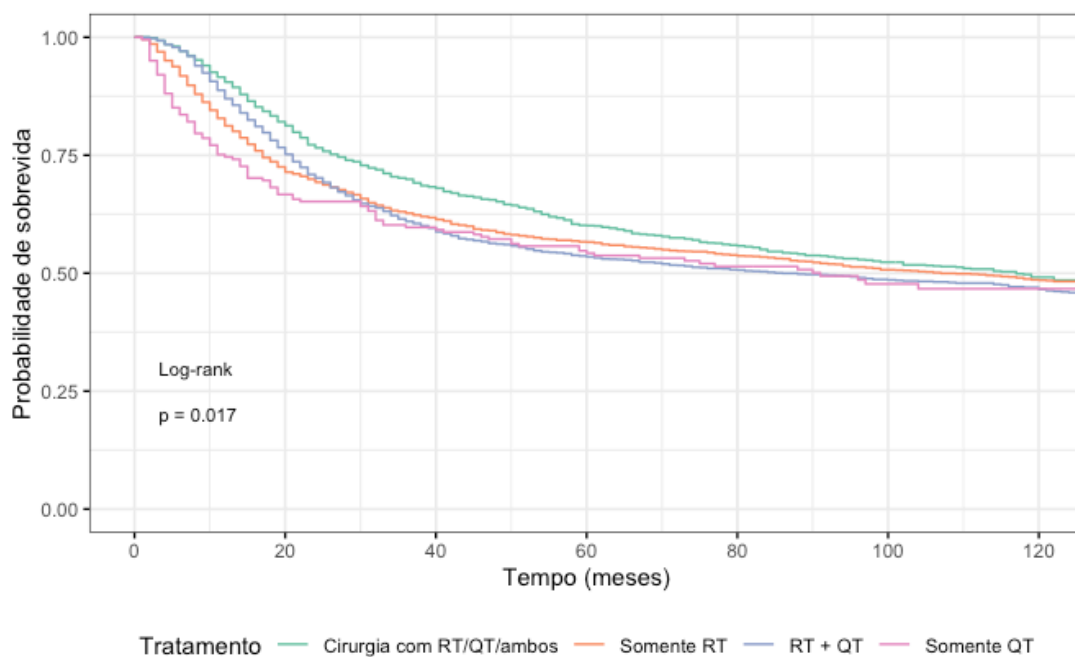


b. Sobrevida câncer-específica

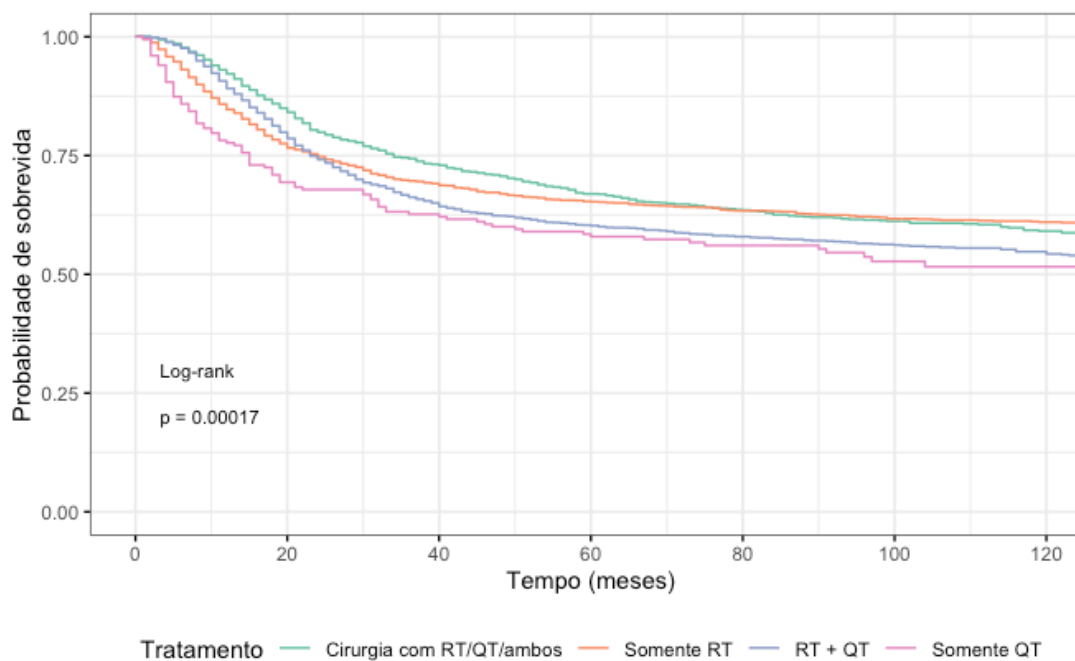
**Figura A4**

Curvas de sobrevida global (a) e câncer-específica (b) segundo comorbidades (*score* de Elixhauser) para mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero que iniciaram tratamento incluindo radioterapia e/ou quimioterapia no SUS, em Minas Gerais, 2002 – 2010.

a. Sobrevida global



b. Sobrevida câncer-específica

**Figura A5**

Curvas de sobrevida global (a) e câncer-específica (b) segundo a variável tratamento para mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero que iniciaram tratamento incluindo radioterapia e/ou quimioterapia no SUS, em Minas Gerais, 2002 – 2010.

RT: radioterapia; QT: quimioterapia

ANEXO A - Aprovação do projeto de pesquisa “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde” pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 44121315.2.0000.5149

Interessado(a): Prof^a. Mariangela Leal Cherchiglia
Departamento de Medicina Preventiva Social
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de maio de 2015, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B - Aprovação do projeto de pesquisa “Avaliação das disparidades espaço-temporais no tratamento e sobrevida de pacientes com câncer de colo de útero no Estado de Minas Gerais” pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação das disparidades espaço-temporais no tratamento e sobrevida de pacientes com câncer de colo de útero no Estado de Minas Gerais

Pesquisador: Mariangela Leal Cherchiglia

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00211718.1.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.331.930

Apresentação do Projeto:

Trata-se de apreciação de resposta à diligência de estudo misto, envolvendo uma etapa quantitativa e outra qualitativa. A etapa quantitativa será realizada por meio de um estudo de coorte longitudinal retrospectivo, de âmbito estadual. Os dados serão provenientes da Base ONCO que contém informações acerca de pacientes com câncer de colo do útero submetidas ao tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde (SUS), em Minas Gerais, no período de 2000 a 2015. A Base ONCO está sendo desenvolvida por meio da técnica de relacionamento probabilístico determinístico de todos os registros de três grandes sistemas de informação: o Sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (APAC-SIA/SUS); o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e o Sistema de Internações Hospitalares (SIH). O objetivo dessa integração de diferentes sistemas é possibilitar o seguimento de uma coorte histórica de pacientes submetidas ao tratamento oncológico, bem como de compor indicadores epidemiológicos, de resultado da assistência prestada e de gastos do SUS com o tratamento dessas pacientes. Para a etapa qualitativa serão entrevistadas em profundidade, através de entrevista semi-estruturada, 12 mulheres atendidas na região com maior e 12 na região com menor tempo

entre o diagnóstico e o início do tratamento. Esse número de entrevistas poderá variar para mais ou para menos, em função da saturação dos dados. As mulheres serão identificadas dentro dos CACONs e UNACONs que atendem a essas regiões, no momento em que comparecerem para a

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.331.930

realização da quimio ou da radioterapia e convidadas a participar. As entrevistas serão conduzidas por pesquisadora treinada em pesquisa qualitativa, acompanhada por um assistente de pesquisa, e terão a duração média de uma hora. Os dados serão transcritos pelos assistentes de pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores depreendem:

Objetivo Primário: Descrever e analisar a variabilidade geográfica na utilização de serviços de saúde e a sobrevida de pacientes em tratamento de câncer de colo de útero no Sistema Único de Saúde (SUS) no Estado de Minas Gerais.

Objetivos Secundários: • Descrever o perfil sociodemográfico e clínico das pacientes com câncer de colo de útero tratadas pelo SUS em Minas Gerais no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015. • Avaliar a distribuição espaço-temporal do intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início de tratamento; • Analisar a variabilidade geográfica na utilização do tratamento de câncer de colo de útero pelo SUS; • Analisar geograficamente e temporalmente a existência de clusters de sobrevida, bem como sua relação com diferentes intervalos entre o diagnóstico e o início de tratamento e com os diferentes tipos de tratamento; • Determinar o itinerário terapêutico das mulheres nas regiões com maior e com menor intervalo entre diagnóstico e início do tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Foram descritos:

Riscos: Para a abordagem qualitativa serão aplicadas entrevistas, podendo causar algum tipo de constrangimento ao entrevistado. Além disso, a pesquisa oferece como risco a divulgação dos resultados coletados e da identidade do sujeito que serão eliminados pela garantia do sigilo quanto as informações confidenciais envolvidas, garantindo absoluto sigilo aos mesmos.

Benefícios: Os resultados da pesquisa poderão contribuir para a melhoria nas políticas específicas para o CA de colo de útero já existentes. Além disso, poderão subsidiar ações da Secretaria Estadual de Saúde (SES/MG) no que se refere ao rastreamento, busca ativa e melhor acompanhamento das mulheres em tratamento pelas equipes de Saúde da Família, considerando as diferentes realidades regionais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto bem estruturado do ponto de vista metodológico, exequível, com financiamento próprio. Os resultados da pesquisa poderão contribuir para a melhoria nas políticas específicas para o câncer de colo de útero e subsidiar ações relacionadas ao rastreamento, busca ativa e melhor

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.331.930

acompanhamento das mulheres em tratamento, melhorando a assistência prestada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

- Folha de rosto preenchida e assinada.
- Parecer aprovado da Câmara do Departamento de Medicina Preventiva e Social.
- Projeto no formato da Plataforma Brasil e detalhado.
- TCLE apresentado como carta convite, assegurando o anonimato, e a desistência a qualquer momento do projeto, sem qualquer prejuízo.
- Declaração da Gerência de Ensino e Pesquisa (GEPE) do HC/UFMG de registro e avaliação do projeto.
- TCLE com as adequações sugeridas.
- Carta-resposta do pesquisador ao CEP.

Recomendações:

Conforme solicitado em parecer anterior, substituir a palavra "cópia" por "via" na segunda página do TCLE para legalidade do documento, conforme o disposto pela Resolução 466/12 itens IV.3.f e IV.5.d

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou, SMJ, pela aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1062336.pdf	15/04/2019 12:24:50		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	15/04/2019 12:24:09	Mariana Araújo Pena Bastos	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.331.930

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.pdf	09/11/2018 16:57:34	Mariana Araújo Pena Bastos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/11/2018 16:57:17	Mariana Araújo Pena Bastos	Aceito
Outros	Parecer_camara.pdf	28/09/2018 16:09:10	Mariangela Leal Cherchiglia	Aceito
Folha de Rosto	PDF.pdf	12/03/2018 11:11:45	Mariana Araújo Pena Bastos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 17 de Maio de 2019

Assinado por:
Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br