



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO E PESQUISA

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA – PIBIC

**PIG11205-2022 - DESIGUALDADES NA MORTALIDADE
POR CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE NO BRASIL**

**Efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer de
orofaringe no norte e nordeste do Brasil**

Área do conhecimento: Ciências da Saúde
Subárea do conhecimento: Odontologia
Especialidade do conhecimento: Epidemiologia

Relatório Final
Período da bolsa: de (09/2022) a (08/2022)

Este projeto é desenvolvido com bolsa de iniciação científica

PIBIC/COPES

Orientador: Fabrício dos Santos Menezes
Autor: Gardenia Batista de Oliveira

SUMÁRIO

- 1 INTRODUÇÃO**
- 2 OBJETIVOS**
- 3 METODOLOGIA**
- 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES**
- 5 CONCLUSÕES**
- 6 PERSPECTIVAS DE FUTUROS TRABALHOS**
- 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**
- 8 OUTRAS ATIVIDADES**

INTRODUÇÃO

De acordo com a IARC/OMS (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer da Organização Mundial da Saúde), o câncer de cabeça e pescoço é o sexto tipo de câncer mais incidente mundo. O câncer de orofaringe (CO) é um tipo de neoplasia de cabeça e pescoço que surge na mucosa que reveste a orofaringe, que demonstra um comportamento agressivo de caráter multifatorial, resultante da interação de fatores genéticos e ambientais. (SOARES; NETO; SANTOS, 2019).

Dentre os fatores etiológicos, destacam-se o etilismo, o tabagismo e o Papilomavírus Humano (HPV), que é considerado o principal fator etiológico do CO, principalmente o sub tipo HPV16. Tais fatores quando associados demonstram um efeito multiplicativo sobre o risco de desenvolvimento desses cânceres (HASHIBE et al., 2009).

Tendo em vista os fatores etiológicos, entende-se que dentre as formas de prevenção do CO encontra-se a criação de programas de controle do consumo de álcool, do tabaco e prevenção do HPV. Portanto, a prevenção deste inclui vacinação contra o HPV, evitar comportamentos sexuais de risco, que englobam múltiplos parceiros sexuais, prática do sexo oral e relações extraconjugais desprotegidas (BONFANTE et al., 2014).

No que diz respeito ao prognóstico, este está diretamente relacionado ao diagnóstico precoce, isto é, quando o CO é diagnosticado em estádios tardios, como III e IV, estes representam um maior risco de morte de 47% e 74%, respectivamente. Sendo assim, quando identificado em estágio inicial maior é a taxa de sobrevida e menos agressivo será o seu tratamento. Portanto, programas de rastreamento precoce do CO são indispensáveis para a redução da mortalidade (BONFANTE et al., 2014).

No Brasil, o CO ainda é diagnosticado tardiamente, isso reflete as dificuldades no acesso aos serviços de saúde pela população, reforçando que as iniquidades em saúde colaboram para a redução da taxa de sobrevida. Dessa forma, percebe-se que a compreensão dos determinantes sociais em saúde são fundamentais no estabelecimento de medidas de controle dessa doença (CASTRO et al., 2019).

A incidência do câncer em sítios anatômicas relacionadas à exposição ao HPV como orofaringe, tonsila e base de língua estão aumentando em grande proporção (MARUR et al., 2010). Este cenário pode ser atribuído a mudanças nos padrões de exposição aos fatores de risco, como o comportamento sexual da população e o acesso aos serviços de saúde (FERREIRA et al., 2012). Logo, a qualidade de vida das pessoas afetadas pelo CO pode ser comprometida significativamente devido aos efeitos do tratamento oncológico (MESIA; TABERNA, 2017).

Diante disso, tem-se a necessidade de se realizar estudos epidemiológicos para que os grupos de risco sejam identificados, facilitando a construção de políticas públicas voltadas para o controle do câncer de orofaringe de modo a reduzir as taxas de mortalidade (MARUR et al., 2010).

OBJETIVOS

Objetivos específicos

Extraír dados de óbitos por câncer de orofaringe nas unidades da federação das regiões norte e nordeste do Brasil.

Obter informações da população nas unidades da federação das regiões norte e nordeste do Brasil.

Estimar os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de orofaringe nas regiões norte e nordeste do Brasil.

Comparar os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de orofaringe nas regiões norte e nordeste do Brasil.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa quantitativa com um desenho de estudo ecológico. O delineamento ecológico se baseia em populações ou grupos de indivíduos como unidades de observação, que são geograficamente definidos em diferentes pontos do tempo (SZKLO; NIETO, 2014). Deste modo, a análise envolveu os óbitos por câncer de orofaringe nas regiões norte e nordeste do Brasil, que inclui os seguintes códigos anatômicos pela CID-10 (C01, C09, C10 e C14). Os efeitos da idade, período e coorte de nascimento fornecem dados epidemiológicos úteis que permitem a vigilância epidemiológica mais detalhada (HOLFORD, 2004).

Apesar da visualização das tendências temporais constituir uma etapa indispensável, a investigação das tendências temporais por meio da modelagem estatística - considerando os efeitos da idade, da coorte de nascimento e do período - também é fundamental (HOLFORD, 2004). Assim, podem-se identificar alterações na incidência e mortalidade em decorrência das diferentes exposições à presença de cofatores relacionados, tais como intervenções terapêuticas ou preventivas (MEIRA et al., 2013; SZKLO; NIETO, 2014).

Geralmente, os modelos de efeito idade-período-coorte apresentam uma limitação devido à impossibilidade de se segregar por completo tais efeitos, visto que, existe uma interdependência entre eles denominada de problema de identificação. Entretanto, existem algumas alternativas para diminuir essa dependência linear dos efeitos (CLAYTON; SCHIFFLERS, 1987; HOLFORD, 1991; SZKLO; NIETO, 2014).

Portanto, essa pesquisa utilizou a proposta de Cartensen (2007) (CARSTENSEN, 2007). Para se investigar o efeito idade-período-coorte, executou-se análises para cada unidade da federação e o Brasil, ajustando-se os modelos a partir da seguinte equação:

$$\ln (d_{ap} / y_{ap}) = f (a) + g (p) + h (c)$$

Em que:

d_{ap} : nº esperado de casos na idade a e no período p ;

y_{ap} : população sob risco de desenvolver o câncer na idade a e no período p ;

f , g e h : funções da idade, do período e da coorte, respectivamente, que podem ser paramétricas ou não-paramétricas;

a , p e c : representam a média da idade, período e coorte para as unidades observacionais;

$c=p-a$; e o número de casos segue uma distribuição Poisson.

Nesse estudo, testou-se se os casos diagnosticados de câncer de orofaringe exibiram uma distribuição de Poisson (i.e., decorrentes de um processo de contagem) ou binomial negativa (i.e., com uma grande dispersão dos dados). Existem diversas formas para a relação entre os casos e as variáveis explicativas (idade, período e coorte), que normalmente são não-lineares. Por esse motivo, os modelos foram ajustados para as funções f , g e h como factor, natural splines, β -splines e ls, empregando-se a função com o melhor ajuste (HEUER, 1997).

Nos modelos idade-período-coorte, as faixas etárias foram organizadas em 5/5 anos, isto é, de 15 a 19 anos até 80 anos e mais. Do mesmo modo, o ano do diagnóstico foi agrupado em períodos de 5/5 anos (e.g., 2001 a 2005 e 2016 a 2020). Para investigar o efeito idade-período-coorte, aplicou-se testes de razão de verossimilhança (likelihood-ratio test) para comparar os submodelos, ou seja, modelos apresentando distintos arranjos das variáveis explicativas (idade, período e coorte) (CARSTENSEN, 2007).

Assim, os submodelos foram ajustados em uma sequência de modo a verificar os efeitos idade-período-coorte por meio da comparação entre eles, identificando-se o modelo com o melhor ajuste a partir da estatística deviance ($p < 0,05$) (Quadro 1) (CARSTENSEN, 2007).

Quadro 1. Submodelos dos efeitos idade-período-coorte.

Modelos	$\log[\lambda(a, p)]$
Idade	$f(a)$
Idade- <i>drift</i>	$f(a) + \delta c$
Idade-coorte	$f(a) + h(c)$
Idade-período-coorte	$f(a) + g(p) + h(c)$
Idade-período	$f(a) + g(p)$
Idade- <i>drift</i>	$f(a) + \delta p$

Fonte: Menezes (2020) a partir de Cartensen (2007) (CARSTENSEN, 2007; MENEZES, 2020).

Para o modelo final, o efeito da idade será visualizado a partir das taxas de mortalidade por 100 mil habitantes em função da idade, de acordo com a coorte ou o período de referência. Além disso, os efeitos da coorte e do período serão apresentados graficamente a partir de riscos relativos (RR), considerando um período ou uma coorte de referência (CARSTENSEN, 2007). Por fim, foi calculada a taxa de mortalidade padronizada pela idade, essa padronização foi realizada pelo método direto, de acordo com a população-padrão mundial de Segi, para as unidades da federação das regiões Norte e Nordeste (SEGI, 1960).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

As taxas de mortalidade padronizadas pela idade, no ano de 2020, foram expressivamente maiores nos estados da região Nordeste, principalmente no estado da Bahia, do Rio Grande do Norte e de Pernambuco. Em relação a região Norte, essas taxas foram menores, com exceção do estado de dois estados, Roraima, que entre as regiões Norte e Nordeste foi o estado que exibiu a maior taxa, e do Amapá (Tabela 1).

Na região Nordeste, a maioria dos estados demonstram um efeito idade-período-coorte, com exceção do Pernambuco, Ceará e do Rio Grande do Norte, que não houve uma diferença estatisticamente significativa. Quando analisam-se os dados da região Norte, com exceção do estado do Amazonas, não foram observados efeitos de idade-período-coorte dos estados.

Tabela 1. Taxa de mortalidade padronizada pela idade, de acordo com a população-padrão mundial de Segi, para as unidades da federação das regiões Norte e Nordeste.

	n	Standardized mortality rate (per 100,000 inhabitants)	
		2001	2020
North			
Acre	85	0.75	1.21
Amapá	78	0.43	1.58
Amazonas	464	0.57	0.70
Pará	870	0.66	0.80
Rondônia	301	1.01	0.82
Roraima	71	1.45	2.32
Tocantins	180	0.31	0.87
Northeast			
Alagoas	603	0.69	1.35
Bahia	3,945	0.84	1.58
Ceará	2,010	1.18	1.32
Maranhão	733	0.23	0.99
Paraíba	934	0.51	0.77
Pernambuco	2,369	0.90	1.38
Piauí	541	0.36	1.07
Rio Grande do Norte	745	0.49	1.56
Sergipe	601	0.97	1.04

No estado da Bahia, observou-se o efeito idade-período-coorte, pois em comparação com a coorte de referência de 1946 a 1950, os indivíduos que nasceram nas coortes de 1951 e 1956, apresentaram um maior risco de óbito por câncer de orofaringe (Tabela 2 e Figura 1).

Tabela 2. Ajustes para os modelos do efeito ACP para a mortalidade por câncer de orofaringe no período de 2001 a 2020 para os estados da Bahia e do Maranhão

Modelos	<i>Deviance</i>		<i>Deviance</i>	
	dos resíduos	<i>P</i>	dos resíduos	<i>P</i>
	Bahia		Maranhão	
Idade	140.49076		76.13780	
Idade-drift	72.92320	0.000	39.95769	0.000
Idade-coorte	43.29706	0.003	28.65272	0.503
Idade-período-coorte	17.63713	0.000	17.25731	0.003
Idade-período	41.36364	0.022	24.96194	0.808
Idade-drift	72.92320	0.000	39.95769	0.001

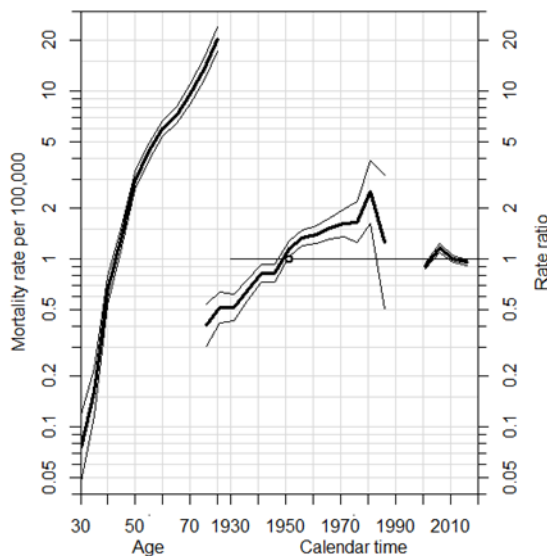


Figura 1. Efeitos ajustados e intervalos de confiança de 95% do modelo ACP para a mortalidade por câncer de orofaringe para a unidade da federação da Bahia, sendo a primeira curva o efeito da idade, a segunda curva o efeito da coorte e a terceira curva o efeito do período.

No estado do Maranhão, as pessoas nascidas nas coortes de 1951 e 1956 apresentaram maior risco de óbito por CO quando comparado com a coorte de 1946 a 1950. Com relação ao efeito do período de diagnóstico neste estado, notou-se que os pacientes diagnosticados nos período de 2001 a 2005) e 2016 a 2020 tiveram menor risco de óbito em comparação com o período de referência de 2011 a 2016 (Tabela 2 e Figura 2).

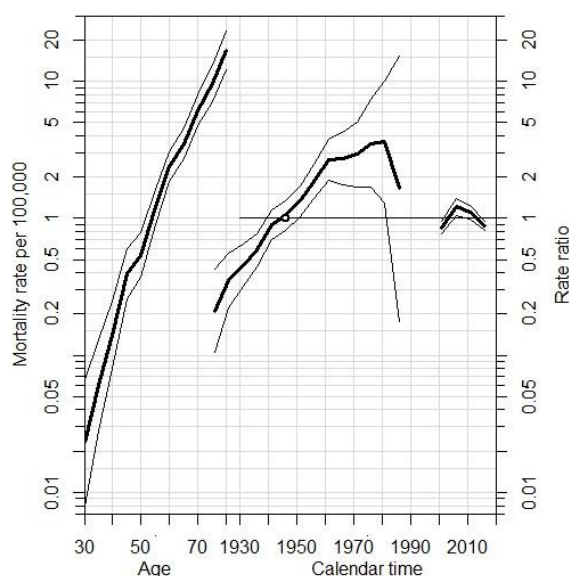


Figura 2. Efeitos ajustados e intervalos de confiança de 95% do modelo ACP para a mortalidade por câncer de orofaringe para a unidade da federação do Maranhão, sendo a primeira curva o efeito da idade, a segunda curva o efeito da coorte e a terceira curva o efeito do período.

No estado do Piauí, em comparação com a coorte de referência de 1946 a 1950, apenas os indivíduos nascidos nas coortes de 1966, 1971 e de 1976 demonstraram maior risco de óbito por CO (Tabela 3 e Figura 3)

Tabela 3. Ajustes para os modelos do efeito ACP para a mortalidade por câncer de orofaringe no período de 2001 a 2020 para os estados do Piauí e da Paraíba.

Modelos	<i>Deviance</i>		<i>Deviance</i>	
	dos	<i>P</i>	dos resíduos	<i>P</i>
	resíduos			
	Piauí		Paraíba	

Idade	66.18655		68.94730	
Idade-drift	52.92353	0.000	66.80425	0.143
Idade-coorte	28.30530	0.006	49.50243	0.099
Idade-período-coorte	12.86887	0.000	17.50404	0.000
Idade-período	34.00584	0.020	24.20881	0.822
Idade-drift	52.92353	0.000	66.80425	0.000

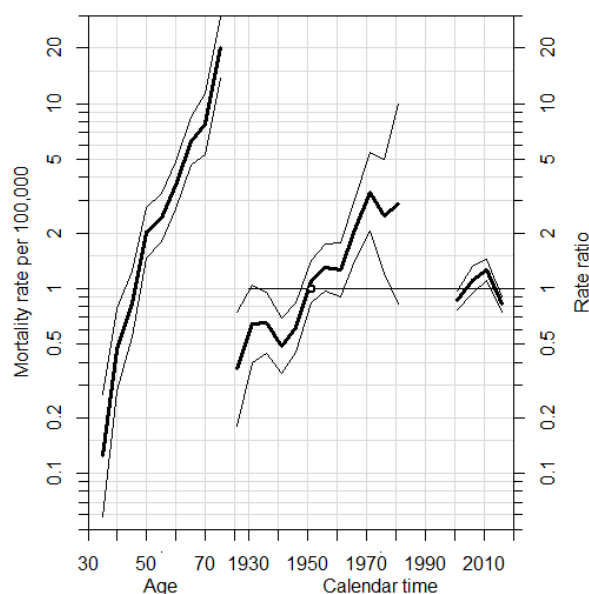


Figura 3. Efeitos ajustados e intervalos de confiança de 95% do modelo ACP para a mortalidade por câncer de orofaringe segundo unidade da federação do Piauí, sendo a primeira curva o efeito da idade, a segunda curva o efeito da coorte e a terceira curva o efeito do período.

Enquanto que no estado da Paraíba, os indivíduos nascidos na coorte de 1956 a 1960, tiveram maior risco de óbito por CO, em relação a coorte de referência de 1946 a 1950. Além disso, quando analisou-se o efeito do período do diagnóstico na Paraíba, observou-se que os pacientes diagnosticados nos períodos de 2006 a 2010 apresentaram um maior risco de óbito por CO em comparação com o período de 2011 a 2016 (Tabela 3 e Figura 4).

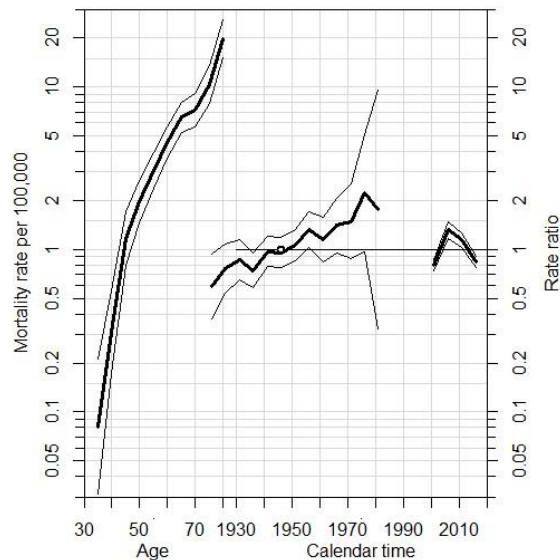


Figura 4. Efeitos ajustados e intervalos de confiança de 95% do modelo ACP para a mortalidade por câncer de orofaringe para a unidade da federação da Paraíba, sendo a primeira curva o efeito da idade, a segunda curva o efeito da coorte e a terceira curva o efeito do período.

Já no estado de Alagoas, as pessoas nascidas nas coortes de 1956, 1966, 1971, e 1981 apresentaram maior risco de óbito por CO em comparação com a coorte de referência de 1946 a 1950. No que diz respeito ao período de diagnóstico, em comparação ao período de referência de 2011, os indivíduos diagnosticados entre 2006 a 2010 exibiram um maior risco de óbito (Tabela 4 e Figura 5).

Tabela 4. Ajustes para os modelos do efeito ACP para a mortalidade por câncer de orofaringe no período de 2001 a 2020 para os estados do Alagoas e Amazonas.

Modelos	<i>Deviance</i>		<i>Deviance</i>	
	dos	<i>P</i>	dos	<i>P</i>
	resíduos		resíduos	
	Alagoas		Amazonas	
Idade	52.11300		26.46123	
Idade-drift	44.56709	0.006	26.17061	0.590
Idade-coorte	28.76214	0.149	14.91662	0.338

Idade-período-**coorte** **14.63835** **0.001** **6.27787** **0.013**

Idade-período 28.73373 0.228 16.41595 0.428

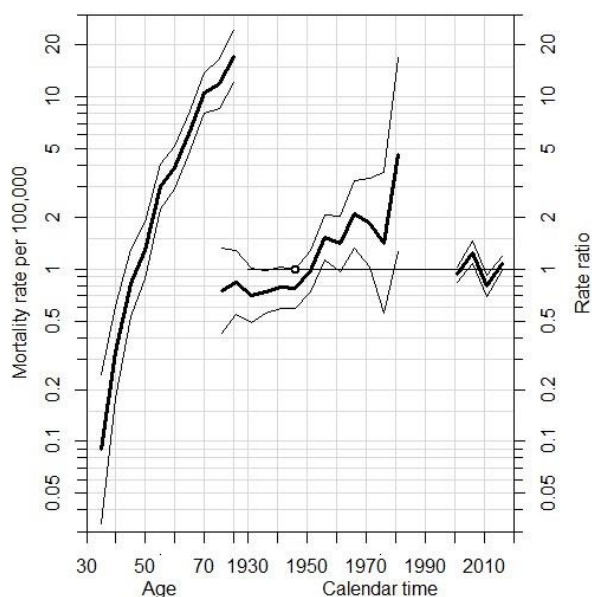
Idade-*drift* 44.56709 0.000 26.17061 0.008

Figura 5. Efeitos ajustados e intervalos de confiança de 95% do modelo ACP para a mortalidade por câncer de orofaringe para a unidade da federação de Alagoas, sendo a primeira curva o efeito da idade, a segunda curva o efeito da coorte e a terceira curva o efeito do período.

Na região Norte, o único estado com efeito idade-período-coorte foi o Amazonas, este diferiu dos demais estados em relação ao risco de óbito por CO, pois os indivíduos nascidos na coorte de 1936 a 1940 expressaram um menor risco de óbito por CO em comparação com a coorte de referência de 1946. No entanto, no que se refere ao período de diagnóstico, comparado com o período de referência de 2011, os pacientes diagnosticados no período de 2006 a 2010 demonstraram maior risco de óbito por CO (Tabela 4 e Figura 6).

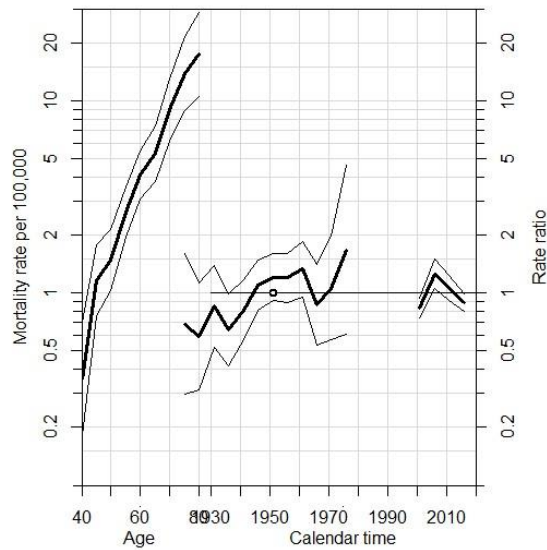


Figura 6. Efeitos ajustados e intervalos de confiança de 95% do modelo ACP para a mortalidade por câncer de orofaringe para a unidade da federação do Amazonas, sendo a primeira curva o efeito da idade, a segunda curva o efeito da coorte e a terceira curva o efeito do período.

CONCLUSÃO

Neste estudo, observamos que as coortes de nascimento mais jovens apresentaram um maior risco de óbito por CO nos estados da Bahia, Maranhão, Paraíba, Piauí, Alagoas e Amazonas. Assim, esses resultados sugerem que esse aumento pode estar associado a mudanças na exposição aos comportamentos sexuais de risco, já que os indivíduos nascidos nas mesmas coortes foram expostos aos mesmos fatores de risco e fatores protetivos para o CO. Portanto, uma maior cobertura vacinal e conscientização da população sobre as formas de prevenção do HPV são necessárias para os indivíduos mais jovens.

PERSPECTIVAS DE FUTUROS TRABALHOS

Observar a longo prazo se há um impacto da vacinação em larga escala contra o vírus HPV (sigla em inglês para Papilomavírus Humano) na probabilidade de desenvolvimento e mortalidade do câncer de boca no país.

REFERÊNCIAS

- BONFANTE, G. M. DA S. et al. Sobrevida de cinco anos e fatores associados ao câncer de boca para pacientes em tratamento oncológico ambulatorial pelo Sistema Único de Saúde, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 983–997, 2014.
- CARSTENSEN, Bendix. Age–period–cohort models for the Lexis diagram. **Statistics in medicine**, v. 26, n. 15, p. 3018-3045, 2007.
- CASTRO, M. C. et al. Brazil’s unified health system: the first 30 years and prospects for the future. **Lancet** (London, England), v. 394, n. 10195, p. 345–356, jul. 2019.
- CLAYTON, David; SCHIFFLERS, E. Models for temporal variation in cancer rates. I: age–period and age–cohort models. **Statistics in medicine**, v. 6, n. 4, p. 449-467, 1987.
- HEUER, Carsten. Modeling of time trends and interactions in vital rates using restricted regression splines. **Biometrics**, p. 161-177, 1997.
- HOLFORD, THEODORE R. Temporal factors in public health surveillance: sorting out age, period, and cohort effects. **Monitoring the Health of Populations**. New York, NY: Oxford, p. 99-126, 2004.
- IARC, International Agency for Research on Cancer. Pentachlorophenol and some related compounds. (IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans 2019.
- BONFANTE, G. M. DA S. et al. Sobrevida de cinco anos e fatores associados ao câncer de boca para pacientes em tratamento oncológico ambulatorial pelo Sistema Único de Saúde, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 983–997, 2014.
- FERREIRA, M. A. F. et al. Desigualdade social no adoecimento e morte por câncer de boca e orofaríngeo no município de São Paulo, Brasil: 1997 a 2008. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 9, p. 1663–1673, 2012.
- HASHIBE, M. et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, v. 18, n. 2, p. 541–550, fev. 2009.

JOHNSON, Newell W. et al. Global oral health inequalities in incidence and outcomes for oral cancer: causes and solutions. **Advances in dental research**, v. 23, n. 2, p. 237-246, 2011.

MARUR, S. et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *The Lancet. Oncology*, v. 11, n. 8, p. 781–789, 5 ago. 2010.

MESIA, R.; TABERNA, M. HPV-related oropharyngeal carcinoma de-escalation protocols. *The Lancet. Oncology*, v. 18, n. 6, p. 704–705, jun. 2017.

SEGI, M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan. 1960.

SOARES, Élika Cardoso; NETO, Bartolomeu Conceição Bastos; SANTOS, Lília Paula de Souza. Estudo epidemiológico do câncer de boca no Brasil/Epidemiological study of oral câncer in Brazil. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, p. 192-198, 2019

SZKLO, Moyses; NIETO, F. Javier. **Epidemiology: beyond the basics**. Jones & Bartlett Publishers, 2014.

OUTRAS ATIVIDADES

Paralelo ao desenvolvimento dessa pesquisa, foram realizadas as seguintes atividades:

2022 - 2022

Extensão universitária, TÉCNICAS RESTAURADORAS DIRETAS E INDIRETAS NA REABILITAÇÃO ORAL DE PACIENTES COM ALTERAÇÕES OCLUSAIS. Departamento de Odontologia (DOD).

2022 - 2023

Participação em reuniões de capacitação para seleção de modelos estatísticos mais ajustados, para identificação e interpretação do efeito idade-período-coorte nos gráficos de Lexis, realizados pelo professor Fabrício Menezes, orientador da presente pesquisa.