



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS REITOR JOÃO DAVID FERREIRA LIMA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
NÍVEL DOUTORADO

LILLIA MAGALI ESTRADA PEREA

**MORTALIDADE POR CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE NO BRASIL, NO
PERÍODO 1980 - 2017: ANÁLISE DO EFEITO IDADE-PERÍODO-CORTE.**

Florianópolis

2020

LILLIA MAGALI ESTRADA PEREA

**MORTALIDADE POR CÂNCER DE BOCA E FARINGE NO BRASIL, NO PERÍODO
1980 - 2017: ANÁLISE DO EFEITO IDADE-PERÍODO-COORTE.**

Tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva na área de Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Peres.

Coorientador: Prof. Dr. José Leopoldo Ferreira Antunes

Florianópolis

2020

FICHA CATALOGRAFICA

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Perea, Lillia Magali Estrada

Mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Brasil,
no período 1980-2017 : análise do efeito idade-período
coorte / Lillia Magali Estrada Perea ; orientador, Marco
Peres, coorientador, José Leopoldo Ferreira Antunes, 2020.
140 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Saúde Coletiva, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Saúde Coletiva. 2. Mortalidade por câncer . 3. Efeito
idade. 4. Efeito período. 5. Efeito coorte. I. Peres, Marco
. II. Antunes, José Leopoldo Ferreira. III. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Saúde Coletiva. IV. Título.

LILLIA MAGALI ESTRADA PEREA

**MORTALIDADE POR CÂNCER DE BOCA E FARINGE NO BRASIL, NO PERÍODO
1980 - 2017: ANÁLISE DO EFEITO IDADE-PERÍODO-COORTE.**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Antonio Fernando Boing, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Ernani Tiaraju de Santa Helena, Dr.

Universidade Regional de Blumenau

Prof(a). Tatiana Natasha Toporcov, Dra.

Universidade de São Paulo

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em saúde coletiva.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Orientador

Florianópolis, 2020

レオナルド君、

道は難しかったけどあなたはいつも私と一緒にいた。

あなたのおかげで、この博士論文が存在します。

あなたのおかげで、私は存在します。

どうもありがとうございました。

君を愛しています。

AGRADECIMENTOS

Aos professores doutores Marco Aurélio Peres e José Leopoldo Ferreira Antunes pela oportunidade, pela disposição e pela dedicada orientação que foram fundamentais no desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores doutores Tatiana Toporcov, Eleonora D'Orsi, Antonio Fernando Boing, Emil Kupek e Ernani Tiaraju de Santa Helena pelas contribuições, comentários e avaliação crítica do projeto, pelo tempo e disposição. Ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) e a todos seus docentes pela disponibilização dos seus conhecimentos.

À professora doutora Karina Cardoso Meira, pela colaboração dispensada. Aos professores Gleice Maria Conceição, Maria do Rosario Dias de Oliveira Latorre e Max Moura de Oliveira pelo conhecimentos e material compartilhado.

Aos meus pais Reinaldo e Sonia, minhas irmãs Martha, Mercy, Betsy e Aura pelo carinho e incentivo em mais esta etapa da vida, ainda que à distância.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, e todas as pessoas nele que de alguma forma contribuíram para que este trabalho fosse possível, tais como professores, colegas, funcionários. Entre estes últimos, agradeço a Maria Julia das Chagas, secretária do PPGSC, pelas incontáveis ajudas e pela imensa paciência.

A todas as pessoas que aqui não foram citadas, mas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

A Universidade Federal de Santa Catarina pela oportunidade de cursar o doutorado.

“O homem não é nada em si mesmo. Não passa de uma probabilidade infinita. Mas ele é o responsável infinito dessa probabilidade.”

ALBERT CAMUS

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi estimar o efeito da idade, período e coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Brasil, no período 1983-2017, segundo macrorregiões e sítio anatômico. Foi utilizado um modelo de regressão de Poisson e funções estimáveis propostas por Holford. No período de 1983 a 2017, foram registrados no Brasil 142.634 óbitos por câncer de boca e orofaringe, 81% no sexo masculino, sendo que as regiões Sudeste e Sul apresentaram as taxas mais altas (3,6 e 3,4 por 100.000 habitantes respectivamente). As coortes mais recentes nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram até 8 vezes mais risco de óbito quando comparadas com a referência enquanto que nas regiões Sul e Sudeste as coortes mais recentes apresentaram risco até 60% menor. Na análise segundo sítios anatômicos, observou-se que 54% do total de óbitos correspondiam a câncer de orofaringe (taxa média de 1,64/100.000 habitantes para orofaringe e 1,41/100.000 habitantes para boca). A taxa média de mortalidade no sexo masculino foi de 4,5 óbitos por 100.000 habitantes, e no sexo feminino foi de 0,9 óbitos por 100.000 habitantes. Houve um forte efeito da idade nas taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe. O risco aumenta a partir dos 40 anos nos homens e 55 anos nas mulheres. Um efeito do período importante foi observado, atribuído principalmente à mortalidade por câncer de orofaringe enquanto que os valores mais significativos em relação ao efeito das coortes foram observados na mortalidade feminina por câncer de boca. Em ambas as análises, a idade teve efeito significativo na mortalidade por câncer de boca e orofaringe. No entanto, chama a atenção a diferença marcada entre regiões, possivelmente associada às desigualdades sociodemográficas e diferenças no acesso a serviços de saúde. As diferenças observadas na análise por sítio anatômico, sugerem a influência de um fator de risco não comum a ambos os sítios, como é o caso do Virus do Papilloma Humano. Para obter diminuição significativa no risco de mortalidade por câncer de boca e orofaringe é necessário incentivar o diagnóstico e tratamento oportuno para assim evitar o óbito. Este estudo mostra a importância da implantação de políticas públicas focadas na redução da mortalidade por câncer de boca e orofaringe que realmente atinjam a população de risco.

Palavras-chave: Efeito idade, Efeito período, Efeito de coortes, Câncer, Mortalidade.

ABSTRACT

The aim of the present study was to estimate the effect of age, period and birth cohort on mortality from oral and oropharyngeal cancer in Brazil, in the period 1983-2017, according to macro regions and anatomical site. A Poisson regression model and estimable functions proposed by Holford were used. In the period from 1983 to 2017, 142,634 deaths due to oral and oropharyngeal cancer were registered in Brazil, 81% in males, with the Southeast and South regions presenting the highest rates (3.6 and 3.4 per 100,000 inhabitants respectively). The most recent cohorts in the North, Northeast and Center-West regions had up to 8 times more risk of death when compared to the reference whereas in the South and Southeast regions the most recent cohorts had up to 60% less risk. In the analysis according to anatomical sites, it was observed that 54% of the total deaths corresponded to oropharyngeal cancer (average rate of 1.64/100,000 inhabitants for the oropharynx and 1.41/100,000 inhabitants for the mouth). The average mortality rate in males was 4.5 deaths per 100,000 inhabitants, and in females it was 0.9 deaths per 100,000 inhabitants. There was a strong effect of age on mortality rates from oral and oropharyngeal cancer. The risk increases from the age of 40 in men and 55 in women. An important period effect was observed, attributed mainly to mortality from oropharyngeal cancer, while the most significant values in relation to the effect of the cohorts were observed in female mortality from oral cancer. In both analyzes, age had a significant effect on mortality from oral and oropharyngeal cancer. However, the marked difference between regions is noteworthy, possibly associated with socio-demographic inequalities and differences in access to health services. The differences observed in the analysis by anatomical site, suggest the influence of a risk factor not common to both sites, such as the Human Papilloma Virus. In order to obtain a significant decrease in the risk of mortality from oral and oropharyngeal cancer, it is necessary to encourage the diagnosis and timely treatment to avoid death. This study shows the importance of implementing public policies focused on reducing mortality from oral and oropharyngeal cancer that really affect the population at risk.

Key-words: Age effect, Period effect, Cohort effect, Cancer, Mortality.

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1

Figure 1 - Flow chart of the process of the literature search. 53

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 2

Figura 1 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por período conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo e região. Brasil 1983-2017..... 88

Figura 2 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por coorte conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo e região. Brasil 1983-2017..... 91

Figura 3 - Efeitos ajustados e Intervalos de confiança de 95% do modelo APC para a mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo e região, sendo a primeira curva o efeito da idade, a segunda curva o efeito da coorte e a terceira curva o efeito do período. Região Norte (A), Região Nordeste (B), Região Sudeste (C) Região Sul (D), e Região Centro-Oeste (E). Brasil 1983-2017 94

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 3

Figure 1 - Mortality rates due to oral and oropharyngeal cancer by period connected within each age group, according to sex. Brazil 1983-2017..... 112

Figure 2 - Mortality rates due to oral and oropharyngeal cancer by cohort connected within each age group, according to sex. Brazil 1983-2017..... 113

Figure 3 - Age, Period and Cohort effects in mortality from oral cancer (A), and oropharyngeal cancer (B). Brazil 1983-2017..... 115

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A

Figura A1 - Série histórica da mortalidade por câncer de boca e faringe no sexo masculino (A) e no sexo feminino (B) segundo regiões. 1980-2017. Brasil..... 127

Figura A2 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Região Norte, 1983-2017. Brasil 132

Figura A3 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Região Nordeste, 1983-2017. Brasil 133

Figura A4 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Região Sudeste, 1983-2017. Brasil..... 134

Figura A5 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Região Sul, 1983-2017. Brasil..... 135

Figura A6 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Região Centro-Oeste, 1983-2017. Brasil..... 135

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE B

Figura B1 - Série histórica da mortalidade por câncer de boca (A) orofaringe (B) segundo sexo. Brasil 1980-2017..... 136

Figura B2 - Taxas de mortalidade por câncer de boca (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Brasil, 1983-2017..... 140

Figura B3 - Taxas de mortalidade por câncer de orofaringe (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Brasil, 1983-2017..... 140

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Esquema da distribuição dos óbitos segundo coortes de nascimento (C) idade (A) e períodos (P). 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição dos sítios anatômicos de estudo e equivalência entre a CID- 9 e CID-10	43
--	----

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 1

Table 1 - Descriptive summary of the selected studies using Holford parametrization.	61
--	----

Table 2 - Descriptive summary of the selected studies using Intrinsic Estimator.....	64
---	----

Table 3 - Descriptive summary of the selected studies using Osmond and Gardner parametrization and Decarli and La Vecchia modified version*	66
--	----

Table 4 - Descriptive summary of the selected studies using Carstensen.	68
---	----

Table 5 - Descriptive summary of the selected studies using Bayesian approach.	70
--	----

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 2

Tabela 1 - Ajustes para os modelos do efeito APC para a mortalidade por câncer de boca e orofaringe no período de 1983 a 2017 no Brasil, segundo sexo e regiões.....	84
---	----

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 3

Table 1 - Observed mortality rates per 100000 inhabitants (A) from oral cancer in males, (B) from oral cancer in females, (C) from oropharyngeal cancer in males, (D) from oropharyngeal cancer in females. Brazil 1983-2017.....	108
--	-----

Table 2 - Adjustments in the APC models for oral and oropharyngeal cancer mortality. Brazil 1983-2017.....	111
---	-----

LISTA DE TABELAS DO APÊNDICE A

Tabela A1 - Variação Percentual Anual e coeficientes médios, máximo e mínimo da mortalidade por câncer de boca e faringe segundo sexo e regiões no período 1980-2017. Brasil.....	126
--	-----

LISTA DE TABELAS DO APÊNDICE B

Tabela B1 - Variação Percentual Anual e coeficientes médios, máximo e mínimo da mortalidade por câncer de boca e faringe segundo sexo e sítio anatômico 1980-2017. Brasil.	136
--	-----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL:	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	19
3. REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1 CÂNCER DE BOCA E FARINGE.....	20
3.2 BREVE CARACTERIZAÇÃO DAS COORTES DA POPULAÇÃO BRASILEIRA	24
3.3 BASES TEÓRICAS	33
3.4 QUALIDADE DAS INFORMAÇÕES DE ÓBITOS NO BRASIL.....	39
4 MÉTODOS	41
4.1 ESTUDO TEÓRICO	41
4.2 ESTUDO EMPÍRICO.....	42
4.2.1 Fonte da Informação e tratamento dos dados.....	42
4.2.2 Técnicas estatísticas.....	44
4.3 ASPECTOS ÉTICOS	45
5. RESULTADOS	46
5.1 ARTIGO 1	47
5.2 ARTIGO 2	78
5.3 ARTIGO 3.....	102
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121
APÊNDICES	126
APÊNDICE A – COMPLEMENTOS DO ARTIGO 2	126
APÊNDICE B – COMPLEMENTOS DO ARTIGO 3	136

1. INTRODUÇÃO

A população mundial vem experimentando um processo de envelhecimento acelerado nas últimas décadas, em função da queda das taxas de fecundidade e mortalidade.¹ No Brasil, desde o final da década de 1960, a fecundidade começou a diminuir. Este processo, acompanhado da diminuição da mortalidade e o aumento da longevidade devido às melhoras nas condições de vida, determinou um rápido processo de envelhecimento da população brasileira.¹ Este processo faz parte da transição demográfica, que se caracteriza por uma redução da população jovem e aumento daquela pertencente aos grupos etários mais avançados.^{1,2}

Tais alterações modificam significativamente o perfil de saúde da população. A diminuição das doenças infecciosas e parasitárias junto ao aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), muitas vezes significa uma maior carga para os serviços de saúde com medicamentos, consultas médicas e internações de longa duração. Normalmente, a taxa de utilização dos serviços de saúde é mais elevada para os indivíduos com idade superior a 65 anos.¹

Observam-se nesta mudança do perfil de morbi-mortalidade, o incremento das neoplasias como parte das DCNT. Segundo dados do Departamento de Informática do SUS - DATASUS, as neoplasias representaram 7% do total de internações no ano de 2016, o que gerou um gasto de R\$ 1.611.910.111. O crescimento observado no gasto em saúde com estas doenças nas últimas décadas é um efeito decorrente da composição etária da população, entre outros fatores.¹

Dentro deste contexto, o câncer bucal tornou-se um problema altamente relevante da saúde pública. Este tipo específico de neoplasia é um câncer amplamente prevalente nos países em desenvolvimento e, embora seja menos prevalente nos países ocidentais desenvolvidos, nos últimos tempos foi observada uma mudança na tendência devido a mudanças no estilo de vida. Apesar do progresso na investigação e terapia a sobrevivência não melhorou significativamente nos últimos anos, representando um desafio contínuo.³ Este tipo de câncer é o mais comum nos países da Ásia do Sul, como Índia, Srilanka,

Paquistão e Bangladesh e contribui com quase um quarto de todos os novos casos de câncer.⁴

Estudar o comportamento desta doença ao longo do tempo permite planificar o uso adequado de recursos e elaborar estratégias eficazes de controle e prevenção. Para este fim, costumam ser utilizadas várias metodologias tal como a análise de série temporal, instrumento útil para suportar as decisões sobre programas de intervenção e avaliar as medidas de prevenção desenvolvidas. Análises de taxa e indicadores através de uma série temporal podem refletir diferenças na estrutura etária da população e o acesso à saúde e outros fatores que podem mudar ao longo do tempo e afetam diferentes grupos populacionais.⁵

Os indicadores e taxas são muitas vezes influenciados ao longo do tempo pela idade. Os padrões de taxas por idade em um ponto no tempo podem não refletir os efeitos associados ao envelhecimento, que são mais propriamente analisados em estudos de coortes.⁶

Para lidar com dados ou observações ordenadas ao longo de uma dimensão de tempo é necessário analisar e interpretar as contribuições de três fenômenos chave neste tipo de processos: os efeitos das diferenças nas idades dos indivíduos no momento da observação em um resultado de interesse, denominados efeitos de idade, os efeitos das diferenças nos períodos de observação ou medição do resultado, denominados efeitos de período e os efeitos de diferenças no ano de nascimento ou alguns outros eventos de vida compartilhada para um conjunto dos indivíduos, denominados efeitos de coorte.⁶

Um estudo sistemático de tais dados é denominado análise de idade-período-coorte (APC). A análise da APC tem a capacidade única de descrever todo o complexo de fatores sociais, históricos e ambientais que simultaneamente afetam indivíduos e populações de indivíduos. É, portanto, amplamente utilizado para abordar questões de importância no contexto de mudanças sociais, etiologia de doenças, envelhecimento e processos populacionais.⁶

Sendo assim, se considera como perguntas de pesquisas do presente trabalho qual o efeito da coorte de nascimento, da idade e do período na mortalidade por câncer de boca e faringe e quais são os métodos mais utilizados na literatura para resolver o problema da não identificabilidade inerente aos modelos APC, utilizados para estimar estes efeitos.

A hipótese mais considerada é que coortes mais recentes deveriam apresentar menor risco de óbito, uma vez que tem mais acesso à saúde, a melhores tratamentos e técnicas terapêuticas menos invasivas da mesma forma que fatores de risco importantes tais como o fumo, tem mostrado diminuição na sua prevalência desde a década de 1980. No entanto, sabe-se que o risco de mortalidade pode apresentar diferenças evidentes para cada sítio anatômico e cada região do país.

O presente estudo tem como objetivo descrever o padrão das tendências das taxas de mortalidade por câncer de boca e faringe no Brasil e identificar a influência e efeitos da idade, período e coorte de nascimento sobre essas taxas. Para este efeito, será usado um modelo idade-período-coorte (APC), que quantifica estes efeitos dentro de uma análise das tendências temporais.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Analisar o efeito da idade, o efeito do período de ocorrência e o efeito da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e orofaringe no período de 1983 a 2017 no Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar quais dos diferentes métodos desenvolvidos para evitar o problema da não-identificabilidade nos modelos de APC são, de fato, aplicados na literatura sobre mortalidade por câncer via Scoping Review.
- Estimar o efeito APC na mortalidade por câncer de boca e orofaringe no período de 1983 a 2017 no Brasil, segundo macrorregiões do país.
- Estimar o efeito APC na mortalidade por câncer de boca e orofaringe no período de 1983 a 2017 no Brasil, segundo sítio anatômico.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CÂNCER DE BOCA E FARINGE

O câncer de boca e faringe abrange o grupo de neoplasias malignas que surgem no lábio, na cavidade oral ou nas estruturas da faringe. É tradicionalmente definido como carcinoma de células escamosas porque o tipo histológico que afeta estes sítios anatômicos é originado histologicamente nas células escamosas em 90% dos casos.³

Estudos analisando a distribuição da doença mostram que o câncer de boca e faringe acomete mais pessoas do sexo masculino com mais de 50 anos.⁷ Também tem sido observado que a mortalidade por esta causa aumenta na medida que o IDH diminui e a desigualdade de renda aumenta.⁸

A carcinogênese desta doença é um processo altamente complexo que ocorre quando as células epiteliais são afetadas por várias alterações, começando provavelmente com a transformação de um número limitado de queratinócitos normais. Estas alterações podem ser endógenas, tais como fatores hereditários ou exógenas, proveniente de fontes externas ao organismo.

Os principais fatores de risco para o câncer de boca são o tabagismo e o álcool e estão presentes em 90% dos casos. Juntos, apresentam um efeito sinérgico. Estudos tem mostrado um risco de câncer oral maior em fumantes em comparação com não-fumantes.³ O álcool por sua vez, atua como um fator de risco local e sistêmico. Aumenta a permeabilidade da mucosa oral, dissolve componentes lipídicos do epitélio e o atrofia interferindo na síntese e reparo do DNA.³

Dentro os fatores de risco para câncer de boca e faringe, o tabagismo constitui o fator primordial (90%), sendo que os tabagistas apresentam uma probabilidade de 4 a 15 vezes maior de desenvolver a doença do que os indivíduos não tabagistas. São identificadas no tabaco e na fumaça aproximadamente 4.700 substâncias tóxicas; entre elas, sessenta apresentam ações carcinogênicas, destacando-se os hidrocarbonetos policíclicos e as nitrosaminas específicas do tabaco.⁹

Outro importante fator na carcinogênese do câncer bucal (principalmente nos casos de câncer de língua e assoalho de boca) é o álcool. Tem sido observado que substâncias tóxicas produzidas pelo etanol interagem com o DNA, provocando erros durante a multiplicação das células, o que pode acarretar no aparecimento do câncer.⁹

A associação entre o fumo e o álcool na etiologia do câncer de boca está relacionada com esse efeito de aumento da permeabilidade causado pelo álcool, que pode ocasionar um aumento da penetração dos carcinógenos presentes no tabaco.⁹

Segundo Malta et al (2015) houve uma redução média de cerca de 19% no consumo do tabaco no Brasil e nos estados brasileiros, em ambos os sexos e em todas faixas de idade. O consumo do tabaco no país é um dos mais baixos do mundo e o declínio observado pode ser atribuído a políticas de controle, regulação e prevenção.¹⁰

Outro fator de risco para câncer de boca e faringe é o consumo de álcool, entretanto, os mecanismos envolvidos são parcialmente compreendidos. Determinadas concentrações de álcool causam aumento da permeabilidade da mucosa bucal, potencializando a penetração de carcinógenos.¹¹ Levantamentos sobre uso de álcool feito pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas - CEBRID estimaram que o uso na vida de álcool na população total foi de 68,7% para todas as faixas etárias. A prevalência da dependência de álcool foi de 11,2%, sendo de 17,1% para o sexo masculino e 5,7% para o feminino, com as maiores prevalências nas regiões Norte e Nordeste.¹²

Outro possível fator de risco para câncer de boca é o uso de próteses dentárias. A evidência desta associação ainda é controversa pois há poucos estudos avaliando a qualidade do encaixe da dentadura. O uso de prótese mal ajustada pode estar associado ao câncer de boca, além disso, há estudos mostrando associações entre o autorrelato de feridas por dentaduras mal ajustadas e câncer. Os mecanismos associados na carcinogênese ainda são controversos, mas a hipótese é de que o trauma crônico da mucosa oral pode ser um fator de risco para câncer oral.¹³

Diversos estudos têm sugerido relação entre câncer de boca e faringe com outros fatores, tais como o Virus do Papilloma Humano (HPV). Além do consumo de tabaco e álcool, alguns patógenos infecciosos como o HPV podem atuar como fatores carcinogênicos no câncer de cabeça e pescoço, especialmente na orofaringe. HPV tem sido observado nos carcinomas orofaríngeos em cerca de 47,7% dos casos. Na cavidade oral, a prevalência de HPV é menor, entre 23,5% e 38,1%.^{14,15}

TENDÊNCIAS DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE BOCA E FARINGE

EUROPA

Nos países da União Europeia, as taxas de mortalidade por câncer de boca e faringe apresentam valores ao redor de 6 óbitos por 100.000 habitantes no sexo masculino, em comparação às taxas no sexo feminino que só atingem valores de 1,2 por cada 100.000 habitantes. No entanto, estas taxas têm apresentado aumento desde a década de 1970. Países como Hungria e Eslovênia tem apresentado as maiores taxas de mortalidade por câncer de boca e faringe (20 óbitos por 100.000 habitantes) refletindo essencialmente os diferentes padrões de consumo de tabaco e álcool.^{16,17}

OCEANIA

Na Austrália, a mortalidade por câncer de boca e faringe vem em declínio desde o início do século XX, houve aumento da tendência entre 1960 e 1980, com um posterior declínio até a década de 2000. Já durante o período 1982-2008 se observa um aumento na mortalidade por câncer de boca e faringe nos homens. Quando a orofaringe é considerada separadamente, a tendências da mortalidade aumenta constantemente para ambos os sexos no período mencionado.^{18,19}

AMERICAS

Nos Estados Unidos de América, a tendência da mortalidade por câncer de boca e faringe apresentou declínio entre 1975 e 2004 em ambos os sexos e em todos os grupos raciais, no entanto este declínio vem sendo cada vez menor. Também foi observado, no período 1993 a 2007, que as taxas de

mortalidade diminuíram significativamente nas pessoas com mais de 12 anos de escolaridade sugerindo um componente educacional na epidemiologia do câncer de boca e faringe.²⁰

Ásia se caracteriza por ter as maiores taxas de mortalidade por câncer de boca e faringe. A Índia tem o maior número de casos de câncer de boca no mundo associado ao hábito de mastigar tabaco e isto está aumentando. Esta doença está entre os três tipos de câncer mais comuns na Índia com uma taxa de mortalidade de 7,5 por 100000 habitantes e em algumas áreas é responsável por quase 40% do total de mortes por câncer.^{21,22}

Na América Latina, tem sido observada tanto a diminuição das taxas de mortalidade por câncer de boca e faringe em países como México e Colômbia,^{23,24} assim como o aumento nas taxas femininas no Chile e Cuba.^{25,26}

BRASIL

O Brasil é o país com a maior taxa de mortalidade por câncer de boca e faringe na América Latina. Segundo Boing et al²⁷ a tendência da mortalidade por câncer de boca no Brasil, durante o período de 1979 a 2002, esteve estável para ambos os sexos, mas o câncer de faringe mostrou aumento. No período 2002-2013, a mortalidade por câncer de boca mostrou aumento na região Nordeste e diminuição na região Sudeste, enquanto que a mortalidade por câncer de faringe apresentou diminuição especialmente nas regiões Sudeste e Sul.²⁸

No Estado de São Paulo e no Município de São Paulo, a mortalidade por câncer bucal foi mais elevada no sexo masculino do que no feminino e vem mostrando aumento desde a década de 1980,²⁹ comportamento similar ao das taxas no Rio de Janeiro no período 1997 a 2004.³⁰

No Estado de Santa Catarina foi observada estabilidade no comportamento das taxas de mortalidade por câncer de boca e faringe desde a década de 1980,³¹ e em Goiania, a estabilidade foi observada somente para o

câncer de boca, apresentando aumento na mortalidade por câncer de orofaringe.³²

3.2 BREVE CARACTERIZAÇÃO DAS COORTES DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Estudos analisando o efeito APC são grandemente utilizados na análise de doenças crônicas, uma vez que fatores aos quais toda uma coorte de nascimento esteve exposta podem afetar sua predisposição a adquirir certas doenças no percurso da sua vida. Nesse contexto, o intuito desta seção é conhecer as principais características das coortes de nascimento a serem estudadas.

Começos e meados do século XX: É de grande importância salientar que as primeiras décadas do século XX foram altamente afetadas por doenças infecciosas e parasitárias e escasso acesso a serviços de saúde, como reflexo das condições de vida e falta de saneamento. Isto refletia em baixa expectativa de vida e altas taxas de mortalidade.

Em 1900, a mortalidade era de 29 por mil habitantes e o crescimento natural da população era de 1,6%, ou seja, era uma época caracterizada por altas taxas de mortalidade e natalidade. A partir das décadas de 50 e 60 começa a se ver no Brasil uma manutenção de taxas de fecundidade e natalidade elevadas simultaneamente com um declínio acentuado da taxa de mortalidade, de jeito que em 1960, a mortalidade cai para 14 por mil habitantes e o crescimento natural sobe para 2,9%.

O declínio nas taxas de mortalidade observado nas décadas de 50 e 60 é resultado de melhores condições de vida e saúde pública da população (principalmente saneamento básico e vacinação preventiva) que fazem também com que a esperança de vida média do brasileiro passe dos 33 anos do início do século para 55 anos entre 1960 e 1970.

O processo geral de industrialização, intensificado a partir dos anos 50, também teve influência nas coortes nascidas nestes anos uma vez que modificou o grau de urbanização da população brasileira que passou de 30%

em 1940 a 55% em 1970. Apesar do agravamento dos problemas das cidades, a urbanização traz benefícios econômicos e sociais, como a melhora dos serviços de infra-estrutura e a ampliação dos serviços de saúde e educação para maiores parcelas da sociedade. Dessa forma, acaba contribuindo para a queda da mortalidade – inclusive infantil - e para o aumento da expectativa de vida.

Entre os fatores de risco mais destacado para a incidência de câncer de boca e faringe destacasse o tabagismo e o consumo abusivo de álcool. A informação disponível sobre exposição a estes fatores de risco para câncer de boca e faringe assim como o acesso a serviços de saúde da população brasileira nesta época de começos do século XX é escassa.

Desde a introdução do tabaco na sociedade moderna e a expansão de seu consumo durante a Revolução Industrial, o tabagismo tem sido uma experiência predominantemente masculina. Porém, com os movimentos de liberação feminina e da maior integração das mulheres à lógica de produção capitalista durante as décadas de 60 e 70 do século XX, observou-se o incremento do tabagismo entre as mulheres.³³

A força do tabagismo junto ao sexo masculino tem explicações históricas, culturais e de mercado. Desde o início do século XX, a propaganda das indústrias do tabaco buscava associar a imagem de força, virilidade e poder ao tabaco. Na maioria dos países, esse fator acabou por proteger as mulheres, que só iniciaram mais tardiamente o vício, fortemente influenciadas pela propaganda da indústria do tabaco, como um fator para favorecer a igualdade de gêneros, e fortalecer a emancipação feminina e a autoafirmação. No Brasil, esse movimento foi mais forte nas décadas de 1960 e 1970, além de ser largamente estimulado pela indústria do cinema.³⁴ Empresas de tabaco criavam uma imagem de marca que promovia ideais de status, riqueza, glamour, masculinidade, atletismo e saúde.³⁵

As empresas de tabaco aproveitaram a oportunidade nas décadas de 1920 e 1930, para explorar ideias de libertação, poder e outros valores importantes para recrutar mulheres no mercado de cigarros. A indústria viu o potencial de

vender cigarros para mulheres como maneira para satisfazer a fome sem consumir calorias.³⁶

As empresas de tabaco também procuravam garantir que as mulheres se sentissem confiantes em fumar em público sem ser ridicularizadas, usando anúncios de mulheres fumando e garantiram que estrelas de Hollywood foram bem supridas com cigarros. Houve até um tour de palestras nos EUA dando aulas para ensinar as mulheres como fumar cigarro.³⁶

O significado cultural do fumo nas mulheres deixou de ser um símbolo de prostituição para converter-se em instrumento de comparação para ser como homens e para poder atrair homens. Em muitos outros países ao redor do mundo, particularmente países de renda mais baixa, fatores culturais e econômicos proibiram as mulheres de começar a fumar em números significativos.³⁶

O início da propaganda de cigarros direcionada às mulheres como símbolo de emancipação ganhou força na década de 1950's, desconhecendo o trágico desenvolvimento que teria a onda de consumo entre elas. Antes disso, as mulheres fumantes eram vistas como símbolo ocupacional da prostituição. Mudanças sociais nessa década acabaram favorecendo que o tabagismo entre mulheres norte-americanas e europeias torna-se socialmente aceitável e até socialmente desejável.³⁶

Não só o gênero, mas também fatores sócio culturais estavam atrelados ao fumo. No início da expansão do consumo do tabaco, as pessoas de classes sociais abastadas apresentavam níveis mais altos de consumo. Gradativamente esta situação se modificou e hoje as parcelas da população com mais baixa renda estão mais expostas ao tabaco.³³ O surgimento da evidência científica relacionando o fumo com uma série de doenças, especialmente o câncer, modificaria este perfil de consumo a partir dos anos 1980.

Entre outros fatores no marco da emancipação feminina que trariam modificações culturais, sociais e de saúde encontrasse a mudança nos métodos anticoncepcionais. A pílula anticoncepcional chegou ao mercado nos

anos 1960 e revolucionou a saúde e o comportamento das mulheres pois aumentou sua autonomia sobre o próprio corpo e possibilitou a tomada de decisão de quando e quantos filhos ter. Em 1965, 6,5 milhões de mulheres americanas já tomavam a pílula. No Brasil, o comércio da pílula teve início em 1962. Em 1970, 6,8 milhões de cartelas de pílulas anticoncepcionais foram vendidas e, em 1980, este número subiu para 40,9 milhões.³⁷ Fatores atrelados à emancipação feminina são de importância na análise das características das populações, uma vez que a sensação de liberdade e independência feminina, a mudança de comportamentos, e a inclusão da força feminina na força de trabalho contribuiu para grandes mudanças sociais no decorrer da história.

Ações preventivas contra o câncer de boca também foram bastante incipientes nesta época. Em 1921, houve a criação do Departamento Nacional de Câncer, com o objetivo de estabelecer estatísticas sobre a doença, especialmente através da notificação de casos e impresso em atestados de óbito. Porém, a preocupação com a morbimortalidade do câncer de boca no Brasil começaria quando o médico brasileiro Mário Kroeff, proferia palestras buscando conscientizar os cirurgiões-dentistas para o diagnóstico precoce dessas lesões, em 1938.³⁸

Um avanço significativo no atendimento de pacientes com tumores malignos ocorreu em 1937 através do Decreto-Lei n. 378 assinada pelo Presidente Getúlio Vargas, que culminou na criação do Centro de Oncologia, no Rio de Janeiro Estado, para profilaxia e tratamento do câncer. Na década de 1940 foram desenvolvidas várias ações viradas ao controle do câncer em geral. Em 1941, foi criado o Serviço Nacional de Câncer, em Estado do Rio de Janeiro visando a organização, direção e controle da campanha nacional de prevenção do câncer. Em 1944, o Centro de Oncologia se transformou no Instituto do Câncer e depois foi transformado no departamento executivo do Serviço Nacional de Câncer.

Em 1947, foi proposto o estabelecimento de ensino regular de oncologia nas faculdades de medicina projeto de lei ao Congresso Nacional. Nos anos 50, a odontologia foi incluída como especialidade no Serviço Nacional de Câncer e na década de 1960, a cirurgia de cabeça e pescoço foi reconhecida como

especialidade. Em 1967, foi incentivado o estabelecimento de registros de câncer de base populacional em diferentes regiões do país.

No entanto, apenas na década de 80 e com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) uma política nacional eficaz para combate ao câncer foi estabelecido, quando o Ministério Saúde começou a desenvolver ações descentralizadas na área de informação (registros de câncer), prevenção de riscos fatores e educação oncológica através da Campanha Nacional para o Combate ao Câncer.³⁹

Em 1970, foi elaborado um programa voltado para a detecção de lesões iniciais de câncer da boca, que contou, inclusive, com a criação de consultórios odontológicos. O primeiro indício de uma preocupação, no plano nacional, só viria em 1974, quando a Divisão Nacional do Câncer do Ministério da Saúde (DNC/MS) promoveu, em vários estados, cursos de diagnóstico de câncer bucal, com a intenção de estender os conhecimentos acerca da doença e como tentativa de sensibilizar os cirurgiões dentistas quanto ao diagnóstico.³⁸

Um ano mais tarde, o Ministério da Saúde aprovou um plano inicial para elaboração do Programa Nacional de Prevenção e Diagnóstico Precoce do Câncer da Boca (CABUL) e, em 1976, a DNC/MS, em colaboração com a Sociedade Brasileira de Estomatologia, elaborou um documento que traçou as metas básicas delimitadoras dos trabalhos do CABUL, nos seus cinco subprogramas (a) promoção da saúde; (b) proteção específica, diagnóstico precoce e limitação do dano; (c) formação de recursos humanos; (d) vigilância epidemiológica; e (e) reabilitação do paciente.³⁸ Por meio do CABUL se formulou a proposta de instalar 252 módulos hierarquizados e regionalizados, e de treinar 508 profissionais liberais, no período de 1977 a 1981.^{38, 39}

Nas duas últimas décadas do século XX, o crescimento da população brasileira mostrou um processo de desaceleração. Entre 1980 e 1991, segundo os censos, o crescimento foi de 23% enquanto entre 1960 a 1970 tinha sido de 32%. Com isso, a população vem envelhecendo, característica típica do processo de transição demográfica.

Juntos com as mudanças na distribuição etária chegam as mudanças no padrão de morbi-mortalidade consistente no aumento de carga das doenças crônicas não transmissíveis em contraste com a diminuição das doenças infecciosas e parasitárias, como parte da transição epidemiológica.⁴⁰

Durante esta década, também são observadas mudanças no que tange à exposição aos fatores de risco e implantação de novas políticas na luta contra o câncer de boca e faringe. Entre elas destaca a diminuição da prevalência de tabagismo⁴¹ e o aumento no consumo de bebidas alcoólicas.⁴²

No Brasil, estudos populacionais em adultos sobre tabaco começaram a ser realizados em 1989, como a Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN), que apontou prevalência em adultos de 34,8%. Na década de 1980, observou-se uma valorização do controle ao tabaco marcado pela criação do Dia Mundial sem Tabaco, em 1987. Organizações como o Instituto Nacional de Câncer (INCA), lideraram iniciativas nas quais se destacam a criação do Programa Nacional de Combate ao Fumo (PNCF) em 1986 e o estabelecimento do Dia Nacional de Combate ao Fumo.⁴³

No que tange às ações preventivas vale salientar que desde 1988, o Brasil conta com um sistema de saúde (Sistema Único de Saúde; SUS), que tem como objetivo prover cuidados preventivos e curativos abrangentes e universais. Esta implementação do SUS apresenta diferenças regionais, observando-se concentração de serviços nas áreas mais desenvolvidas. Não obstante, o SUS conseguiu melhorar muito o acesso à atenção básica.⁴⁴

Em 1986, a Campanha Nacional de Combate ao Câncer cria o Programa de Coordenação para o Controle do Câncer (Pro-Onco), estabelecendo o câncer bucal como prioridade da saúde pública porque a doença afeta uma área do corpo de fácil acesso para inspeção clínica. Assim, em 1987 é instituído o Programa de Expansão da Prevenção e Controle do Câncer da Boca. O objetivo geral desse programa era o de “durante o quinquênio 1988-1993 reduzir os índices de morbi-mortalidade por câncer da boca.”^{38, 39}

Na década de 1990 e 2000 observam-se as primeiras normas sobre a inclusão de advertências nos maços de cigarro e a restrição da publicidade dos

produtos derivados do tabaco. A Lei no 9.294 de 1996, respaldou as iniciativas ao proibir o fumo em recintos coletivos fechados. Uma maior conscientização da sociedade levou à rejeição social do hábito. A criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 1999, se mostrou fundamental na regulação. No mesmo ano, a criação da Comissão Nacional para o Controle do Uso do Tabaco, configurou-se como a base da coordenação intersetorial das ações de controle do tabaco em âmbito nacional.⁴³

Diante das medidas restritivas de comercialização do tabaco como resultado das novas descobertas no que tange à associação entre o fumo e diversos tipos de câncer, a indústria do tabaco focou de venda para países mais pobres, atingindo principalmente adolescentes e jovens. Assim, no final da década de 90, dos cerca de 100 mil jovens que se iniciavam no tabagismo a cada dia no mundo, 80% residiam em países em desenvolvimento.³³

Entre as medidas preventivas, novas orientações surgiram em 1990 no 'Plano Quinquenal de Saúde 1990/95: a saúde do Brasil Novo'. No item da Saúde Bucal, foi muito destacado o problema de câncer da orofaringe".³⁸ O auxílio ao intercâmbio entre instituições, serviços de oncologia e pessoas que trabalham em registros de câncer ocorreu apenas em 1992, com a criação da Associação de Registros de Câncer. Em 1995, se teve o primeiro registro hospitalar de câncer, criado pelo INCA. Assim, em 1998, parâmetros populacionais estavam sendo utilizados para estimativas de novos casos por região. Por sua vez, os parâmetros populacionais para definir a necessidade de procedimentos e serviços desenvolvidos no Projeto de Expansão da Assistência Oncologia, implementada em conjunto com o Estado e Secretarias Municipais de Saúde e de acordo com os princípios do SUS.³⁹

A década de 2000 continua forte nas suas ações contra o consumo de tabaco, principal fator e risco para o câncer de boca e faringe, além de incentivar estratégias para facilitar o acesso a serviços de saúde que possam contribuir ao diagnóstico oportuno.

Em 2003, com a criação da Convenção-Quadro sobre Controle do Uso do Tabaco da Organização Mundial da Saúde liderada pelo Ministério da Saúde fortaleceu-se a coordenação inter-setorial da política brasileira de

controle do tabaco, assim como ampliou-se o tratamento do tabagismo no SUS.⁴⁴ No mesmo ano, a Pesquisa Mundial de Saúde já mostrou importante redução do tabagismo, passando para 22,4%, seguida, em 2008, pela Pesquisa Nacional do Tabagismo com 17,2% e, em 2013, pela PNS, com 14,7%.³⁴ Nestes estudos, a maior prevalência de fumantes foi detectada na região Sul (19%).³³

No que tange à atenção em saúde e acesso a serviços, as Portarias 1570 e 1571 (2004) e, posteriormente, a 599 (2006), todas do Ministério da Saúde instituíram e indicaram critérios para os Centros de Especialidades Odontológicas e privilegiaram, dentre outras áreas, a Estomatologia, com ênfase na prevenção e diagnóstico do câncer da boca como ações prioritárias. Uma ação decisiva do Ministério da Saúde na atenção às doenças bucais foi a instituição das ações de diagnóstico bucal como requisito para a implantação dos Centros de Especialidades Odontológicas, incentivando a formação de serviços de diagnóstico de boca.³⁸

Em 2004, surge a política nacional de saúde bucal. O programa Brasil Sorridente foi instituído como programa estruturado, com o objetivo de ampliar o atendimento e melhorar a saúde bucal da população brasileira, garantindo assim a prevenção e controle do câncer bucal mediante exames preventivos para detecção precoce, garantindo-se a continuidade da atenção, em todos os níveis de complexidade, assim como o acompanhamento de casos suspeitos e confirmados garantindo-se o tratamento e reabilitação.⁴⁵

Em 2005, o Ministério da Saúde realizou uma campanha nacional para incentivar a prática de auto-exame, conhecido como "Campanha de auto-exame Contra o câncer bucal - sorria para si mesmo". Para esta época, a Fundação Oncocentro e FOSP já realizam exames em São Paulo, a fim de identificar lesões na cavidade oral.³⁹

Sobre o controle do álcool no ano de 2003, foi publicada a Política Nacional de Promoção da Saúde, que prevê, entre outras iniciativas, a redução da morbimortalidade em decorrência do uso abusivo de álcool e outras drogas. Em 2007, foi publicado o decreto que aprovou a Política Nacional sobre Álcool (PNA), que "dispõe sobre as medidas para redução do uso indevido de álcool e

sua associação com a violência e criminalidade”. Em 2009, foi instituído o Plano Emergencial de Ampliação do Acesso ao Tratamento e Prevenção em Álcool e outras Drogas no Sistema Único de Saúde.⁴⁶

No final desta década, é incorporada a Política Nacional de Atenção Oncológica, (Portaria nº2.048, de 2009) que define abrangente controle do câncer, através de ações voltadas desde a prevenção até a assistência de alta complexidade, integradas em redes de atenção oncológica, com o objetivo de reduzir a incidência e a mortalidade por câncer.

Na década de 2010, surgiram novas ações entre as quais se destacam a adoção do Protocolo para Eliminar o Comércio Ilícito de Produtos de Tabaco e a inclusão da redução da prevalência do tabagismo como uma das metas globais para a prevenção e controle das doenças crônicas não transmissíveis.⁴³

Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) apontou prevalência de 14,7% em relação ao tabaco fumado. A redução desse indicador é um compromisso estabelecido pelo Brasil e pela OMS em seus planos lançados, respectivamente, em 2011 e 2013, que são: o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022 9,12, e o Plano Global de Prevenção de DCNT.³⁴

Em geral, o sucesso histórico da política brasileira de controle do tabaco entre 1986 e 2016 é evidenciado pela expressiva redução da prevalência de fumantes nesse período. Foi observada uma queda total da ordem de 35%, ou seja, uma redução média de 2,5% ao ano, mais acentuada na população masculina.³³ O Brasil foi pioneiro na adoção de uma série de iniciativas para a luta dos atores comprometidos com o controle do tabagismo, passando a dar sustentação e a orientar a política nacional.⁴³

Esta tendência de queda foi observada em todas as regiões, sendo mais abruptas no Norte e Nordeste, sem deixar de salientar que as regiões Sul e Sudeste apresentaram sempre as mais elevadas prevalências de fumo. Menores prevalências no Norte e Nordeste têm sido explicadas por questões culturais, menor presença da indústria do tabaco, além de menor prevalência

entre mulheres, visto que a iniciação entre elas nessas regiões historicamente sempre foi mais baixa.³⁴

Durante esta década, estudos nacionais relatando consumo de álcool começam a desvendar o perfil dos consumidores assim como as grandes variações regionais do consumo. Segundo dados da pesquisa sobre Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), em 2013 a prevalência do consumo abusivo de álcool foi de 16,4% na população com 18 anos ou mais de idade. Este consumo foi superior entre os homens (21,6%) em relação às mulheres (6,6%). A prevalência do consumo abusivo de álcool de 16,4% na população com 18 anos ou mais de idade. Prevalências mais expressivas foram encontradas nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, enquanto a região Sul apresentou menores prevalências.⁴⁷

No Brasil, o planejamento familiar e acesso à contracepção, fator decisivo na emancipação feminina e na mudança histórica do rol feminino na sociedade, é assegurado pela Constituição Federal e também pela Lei 9.263, de 1996. Entre 1970 e 2015, o uso de métodos contraceptivos no país aumentou de 48,9% para 79%, um crescimento superior à média da América Latina. A Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher, realizada uma vez a cada década desde 1986 pelo Ministério da Saúde, mostra que em 2006, 81% das mulheres brasileiras vivendo em alguma forma de união usavam anticoncepcionais, em comparação com 77% verificados em 1996.³⁷

3.3 BASES TEÓRICAS

Modelos Age-Period-Cohort (APC)

A aplicabilidade da análise APC baseia-se na importância substancial de influências de coorte. Uma coorte de indivíduos se move através da vida e encontra o mesmo histórico e eventos sociais nas mesmas idades. Os efeitos da coorte tornam-se formativos experiências resultantes da interseção de biografias individuais e influências macrossociais.⁶

A sucessão de coortes de nascimento com diferentes experiências de vida, mudam constantemente a composição da população e transformam a sociedade. As comparações de coortes históricas podem, portanto, ser úteis em abordando uma gama extraordinária de questões substantivas na pesquisa social.⁶

Os efeitos de coorte também podem surgir de diferenciais em condições de vida precoce. Esta conceituação é particularmente relevante no que tange à exposição a fatores de risco ao longo da vida. Nas doenças crônicas, a epidemiologia destaca a importância das exposições da vida precoce na explicação da susceptibilidade a doenças e mortalidade em adultos.⁶

É importante compreender o efeito da idade, período e coorte, a fim de identificar os componentes demográficos das mudanças na mortalidade ao longo do tempo. A idade é a mais importante fonte de variação, pois o risco de morte aumenta com o processo de o envelhecimento biológico.

O efeito do período assume que uma série de fatores ambientais influencia toda a população exposta a estes eventos. Mudanças nestes efeitos também podem ser explicados pelas melhorias na saúde pública e os avanços tecnológicos implantados na área da saúde, levando a menores taxas de mortalidade em todas as idades.

Os efeitos de coorte podem ocorrer quando os indivíduos nascidos no mesmo período têm características semelhantes, o que pode influenciar a sua morbidade e risco de mortalidade. Exposições no início da vida têm um efeito importante na susceptibilidade a determinadas doenças e mortalidade na vida adulta. Este é, portanto, um fator importante a ter em conta na análise de doenças crônicas e cânceres onde uma das principais causas da doença é a exposição de longo prazo a agentes cancerígenos.

É importante incluir os três aspectos uma vez que o efeito da idade fornece informações sobre as taxas da doença em termos de diferentes faixas etárias. O efeito período pode destacar alterações em tratamento que poderiam afetar todas as idades simultaneamente. Os efeitos de coorte estão associados com

exposições no longo prazo, com diferentes gerações sendo expostas a diferentes fatores de risco em diferentes períodos e faixas etárias.

A principal dificuldade com o ajuste de um modelo envolvendo esses três fatores é a relação linear entre a idade, período e coorte. Qualquer modelo que incluir essas três variáveis em uma escala linear será limitado porque a coorte de nascimento corresponde à diferença entre o ano da morte e da idade à morte, levando a uma condição conhecida como o "problema de não-identificabilidade"

Na análise da APC, são organizadas matrizes retangulares de taxas, com intervalos de idade definindo as linhas e períodos definindo as colunas. Para taxas de mortalidade, este modelo pode ser escrito na forma de regressão linear como:

$$M_{ij} = \frac{D_{ij}}{P_{ij}} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \varepsilon_{ij}$$

Onde M_{ij} denota a taxa de mortalidade observada para o i -ésimo grupo etário no j -ésimo período; D_{ij} denota o número de mortes no i -ésimo grupo; P_{ij} denota o tamanho da população estimada em risco de morte no i -ésimo segundo grupo; μ denota a taxa de mortalidade média interceptada ou ajustada; α_i denota o i -ésimo efeito da idade da linha ou o coeficiente do i -ésimo grupo etário; β_j denota o efeito do período da j -ésima coluna ou o coeficiente para o j -ésimo período; γ_k denota o k -ésimo efeito da coorte diagonal ou o coeficiente da k -ésima coorte; e ε_{ij} denota um erro aleatório com uma média de expectativa igual a 0.

Esses modelos convencionais de APC se enquadram na classe de modelos lineares generalizados que podem assumir uma forma de regressão log-linear, via link de log, como:

$$\log (E_{ij}) = \log (P_{ij}) + \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

Onde E_{ij} denota o número esperado de mortes na célula que se supõe distribuir como uma variável de Poisson.

A análise desse modelo com um modelo linear generalizado (GLM) implica que não há um vetor definido de estimativas de coeficiente de forma única devido à perfeita relação linear entre os efeitos de idade, período e coorte (coorte = período - idade). Isso implica que existe um número infinito de soluções possíveis, e não é possível estimar os efeitos da coorte, idade e período independentemente, sem impor pelo menos uma restrição aos coeficientes.

Nos modelos APC isto é conhecido como problema da não identificabilidade, uma vez que a data de nascimento pode ser calculada diretamente a partir da idade de diagnóstico e a data do diagnóstico.

Existem muitas soluções que foram propostas com o intuito de resolver o problema da não identificabilidade do modelo. Entre elas destacam-se: funções de penalização, funções estimáveis: desvios, curvaturas e drift, estimador intrínseco e modelos autorregressivos entre outros.⁶

A técnica de funções de penalização sugere que uma restrição pode ser obtida pela minimização da função de penalização. Esta função mede a distância, no espaço de parâmetros, entre cada um dos modelos com dois fatores (AP, AC, PC) e o modelo de três fatores (APC).

A identificação da restrição é obtida escolhendo o modelo no qual o conjunto de suas estimativas minimize esta distância.⁶ Dessa forma, cada solução de um dos submodelos pode ser considerada um ponto no espaço euclidiano, e o objetivo é saber quão diferentes as soluções de duas variáveis obtidas nos modelos de dois fatores são do conjunto das possíveis soluções de três variáveis. Usando a distância euclidiana, é possível medir essa distância e obter a diferença.

Este método foi originalmente desenvolvido por Osmond e Gardner (1982) com modificações posteriores propostas por Decarli e La Vecchia (1987), sendo que no segundo caso a diferença da média residual da soma dos

quadrados é substituída pela deviance residual do modelo dividida pelos graus de liberdade.

Os métodos baseados em funções de penalização devem ser utilizados com cautela, uma vez que tendem a atribuir à tendência um efeito coorte exclusivo, mesmo nos casos em que os outros métodos mostram que o efeito principal é o período. Esse fato ocorre por haver mais coortes de nascimento do que períodos, o que faz àqueles terem maior peso nas funções de penalização do que esses.

No caso das funções estimáveis, também conhecida como Desvios, curvaturas e drifts, a técnica se baseia em limitar a análise dos efeitos a suas combinações lineares que permanecem constantes com qualquer um dos modelos de três fatores. Originalmente, Clayton e Shiffers⁴⁸ sugeriram dois graus de liberdade associados com a tendência linear que deve ser dividida em dois componentes: o primeiro é o efeito linear da idade e o outro é chamado “drift” que é o efeito linear do período e da coorte de nascimento.⁶

Assumindo que a idade é o fator dominante, é natural atribuir um dos componentes lineares a ela. Portanto, o efeito linear do período e da coorte são unidos e são conhecidos como desvio linear. Esse desvio não é atribuído nem aos efeitos de período nem de coorte e pode ser considerado uma medida geral da mudança no risco relativo ao longo do tempo.

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

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

O Estimador Intrínseco (IE) por sua vez, é uma técnica desenvolvida recentemente por Fu e Yang, baseado em uma função estimada que é

invariável à seleção de restrições nos parâmetros do modelo e na decomposição de valor singular de matrizes. O objetivo do IE é identificar uma função estimada que determine exclusivamente a solução da matriz, incluindo os componentes linear e não linear dos efeitos. Portanto, o IE também pode ser visto como um estimador restrito. No entanto, em contraste com as restrições de igualdade em dois ou mais coeficientes do vetor de parâmetro que são impostos em abordagens convencionais, a restrição imposta pelo IE é uma restrição na orientação geométrica do vetor de parâmetro.

Uma outra abordagem, a abordagem de modelos autorregressivos, considera o efeito coorte sendo um processo estocástico onde há uma dependência entre as coortes que podem ser modeladas por um processo autoregressivo, corrigindo e antecipando a dependência de uma coorte com a outra.⁶ Essa abordagem autoregressiva foi proposta por Lee e Lin e considera que geralmente há uma dependência entre coortes que pode ser modelada por um processo autoregressivo. Este método pressupõe que os efeitos devidos à mudança de coorte e / ou período ao longo do tempo ocorram estocástica e não deterministicamente. O suporte para isso reside no fato de que geralmente há alguma dependência nos efeitos de coorte e / ou período. O modelo de Lee e Lin assume efeitos de coorte como um processo autoregressivo de ordem que é AR (1) e conclui que um conjunto identificável de parâmetros pode ser obtido desse modelo autoregressivo da APC.

Outros métodos menos utilizados têm sido desenvolvidos com a finalidade de solucionar o problema da não identificabilidade. Robertson e Boyle (1986) propõem a correção do problema da não identificação do modelo completo usando registros individuais de casos por meio de uma tabela de 3 entradas: faixa etária, período de tempo e coortes de nascimento. Este método tem a vantagem de ter coortes de nascimento originais que não se sobrepõem as outras. No entanto, o modelo Age-Period-Cohort gerado por esse método geralmente não fornecem um bom ajuste dos dados, pois subestimam o efeito da idade dentro das coortes mais jovens e superestimam o efeito da mesma nas coortes mais velhas.

A abordagem bayesiana por sua vez, é utilizada principalmente para desenvolver projeções de taxas e envolve a incorporação de premissas a priori sobre a suavização dos parâmetros associados à idade, período e coorte. Em geral, um esquema autoregressivo de segunda ordem é adotado para a especificação a priori dos coeficientes do modelo como uma maneira de suavizar os efeitos em cada escala de tempo e extrapolar os efeitos de períodos e coortes. Nos modelos bayesianos, os efeitos ao longo de cada uma das três escalas temporais estão sujeitos a uma segunda diferença estocástica anterior; portanto, a estrutura de erro autoregressiva é introduzida nos modelos principalmente para 'suavização' e 'previsão'.

Outros métodos não paramétricos utilizados com o objetivo de separar o efeito do período do efeito da coorte de nascimento são baseados na comparação das taxas entre indivíduos do mesmo grupo de idade de um período de tempo com o próximo e de uma coorte com a próxima.⁶

3.4 QUALIDADE DAS INFORMAÇÕES DE ÓBITOS NO BRASIL

O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) foi desenvolvido pelo Ministério da Saúde, em 1975 e informatizado em 1979 com a implantação do SUS. Pode ser acessado através do DATASUS para a obtenção de forma abrangente e regular de dados sobre mortalidade no país. Com base nessas informações é possível realizar análises de situação, planejamento e avaliação das ações e programas na área.

O SIM existe no Brasil desde 1975 e atualmente cobre mais de 90% da população. Entretanto, a qualidade de suas informações varia regionalmente, sendo melhor nas regiões Sul, Sudeste e Centro-oeste do país. Embora haja uma expressiva melhora na qualidade das informações de mortalidade desde os anos 90, diversos trabalhos ainda ressaltam suas limitações. Dentre os problemas identificados, está o preenchimento acurado da variável causa básica da morte, fundamental à caracterização da situação epidemiológica e demográfica de um país.⁴⁹

Este sistema se encontra em constante aperfeiçoamento. Foi observado um aumento de 24% nos óbitos notificados ao SIM no período 2000 até 2011. A cobertura do sistema, definida como a razão entre óbitos coletados pelo SIM e óbitos projetados pelo IBGE, tem mostrado um consistente avanço na última década, atingindo 96,1% em 2011.⁵⁰

A cobertura é próxima do 100% em quase todas as UFs das regiões sudeste, sul e centro-oeste. Dentre estes estados os que ficaram abaixo da média nacional foram MT (95,8%) e DF (94,8%). Nos estados das regiões Norte e Nordeste quatro UFs (AC, AM, PA, e SE) apresentaram cobertura acima de 90%, 8 entre 80 e 90%.^{50,51}

O percentual de óbitos com causa básica mal definida continua em queda, passando de 7,2% em 2009, para 6,7% em 2011. Em 2011, ressaltou-se que apenas 3 UF possuem percentual de óbitos por causa mal definida acima de 10% (AM, PA e BA). Em 2010 eram 5 UF (AM, PA, BA, AP e AC).⁵⁰

Ainda com as limitações inerentes à cobertura e qualidade das informações, o SIM é um sistema nacional, de grande abrangência, que permite a análise epidemiológica de diversos desfechos na área da saúde com a finalidade de sustentar estratégias eficazes na melhoria das condições de saúde da população brasileira.

4 MÉTODOS

4.1 ESTUDO TEÓRICO

Com a finalidade de identificar quais dos diferentes métodos desenvolvidos para evitar o problema da não-identificabilidade nos modelos de APC são, de fato, aplicados na literatura sobre mortalidade por câncer, foi realizada uma scoping review. Para tal fim foi seguindo o modelo proposto por Arksey e O'Malley. Esta metodologia é composta por cinco passos, a saber:

Definição da pergunta de pesquisa: Quais são as metodologias atualmente utilizadas na literatura existente para analisar o efeito da idade, período e coorte na mortalidade por câncer, com o objetivo de resolver o problema da não-identificabilidade?

Identificação de estudos relevantes: Foram desenvolvidas estratégias de busca para a literatura publicada e cinzenta. Para a busca na literatura publicada, foram elaboradas chaves de busca específicas para as seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Scopus, EMBASE e Web of Science, usando as palavras chaves, os descritores em saúde (DeCS) ou MeSH terms.

As referências citadas nos artigos selecionados também foram verificadas para recuperar qualquer citação que não tenha sido capturada nas buscas no banco de dados eletrônico.

Seleção dos estudos: foram incluídos estudos que tinham como objetivo a análise do efeito da idade, do período de ocorrência e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer através de modelos APC, focando na técnica utilizada pelos autores dos artigos para solucionar o problema da “não-identificabilidade”.

O processo de seleção seguiu rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão. Foram eles: estudos publicados em inglês, português ou espanhol. Estudos utilizando outros tipos de metodologia para análise de séries temporais diferentes dos modelos da APC; carta aos editores e opiniões foram excluídas. Artigos que avaliaram a incidência (novos casos) em vez da mortalidade foram excluídos, bem como artigos que estudaram resultados diferentes do câncer. Também foram excluídos os estudos que analisaram a mortalidade por câncer

usando efeitos idade-período-coorte, mas com abordagem metodológica / teórica sem aplicações empíricas. As restrições de data não foram aplicadas à pesquisa. Discrepâncias na seleção dos estudos foram resolvidas por discussão entre os autores.

Por fim, foi realizada uma busca por estudos não publicados, incluindo lista de referências, capítulos de livros, teses (Proquest) e resumos de conferências. Além disso, cinco especialistas foram identificados e contatados para solicitar literatura cinza relevante. Esses especialistas foram identificados com base no critério de ter pelo menos duas publicações nessa área de pesquisa.

Mapeamento e coleta dos dados: Após análise de elegibilidade, os textos selecionados foram avaliados por meio de leitura de texto completo para extração da informação. Foi elaborada uma tabela com as informações extraídas dos artigos, entre elas informações do autor, data de publicação, classificação anatômica, técnica metodológica para análise de APC e solução do NIP e principais resultados.

Resumo e reporte das informações: Os dados extraídos foram resumidos usando síntese narrativa focando no aporte que cada técnica utilizada trouxe a análise do efeito da idade, o período e a coorte sobre o câncer, considerando as diferentes vantagens metodológicas de cada uma delas e a coerência com os objetivos propostos.

4.2 ESTUDO EMPÍRICO

Estudo ecológico de tendência temporal, analisando o efeito da idade, período e coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e de faringe na população brasileira, segundo sexo, sitio anatômico e macrorregiões do país no período 1980-2017.

4.2.1 Fonte da Informação e tratamento dos dados.

Os dados de mortalidade por câncer de boca e faringe foram obtidos dos microdados do Sistema de informação sobre Mortalidade (SIM)⁵² os quais são

disponibilizados por meio do portal do DATASUS (Departamento de Informática do SUS).

No período de estudo (1983 - 2017) estiveram em vigor a nona e a décima revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID). A causa básica de óbito foi identificada segundo os códigos apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição dos sítios anatômicos de estudo e equivalência entre a CID- 9 e CID-10

SÍTIO ANATÔMICO	CID 9	CID 10
Neoplasia maligna da face interna do lábio superior e inferior.	140.3-140.9	C00.3 - C00.9
Neoplasia maligna da língua na sua face dorsal, borda, face ventral e demais partes não especificadas dos dois terços anteriores.	141.1-141.5; 141.8-141.9	C02.0-C02.3; C02.8-C02.9
Neoplasia maligna da gengiva superior, inferior e não especificada	143.0-143.1; 143.8-143.9	C03.0-C03.1; C03.9
Neoplasia maligna do assoalho anterior e lateral da boca, incluindo não especificado	144.0-141.1; 144.8-144.9	C04.0-C04.1; C04.8-C04.9
Neoplasia maligna do palato duro, palato mole, úvula e palato não especificado.	145.2-145.5	C05.0-C05.2; C05.8-C05.9
Neoplasia maligna de mucosa oral, vestibulo, área retro molar e outras partes não especificadas de boca.	145.0-145.1; 145.6; 145.8- 145.9	C06.0-C06.2; C06.8-C06.9
Neoplasia maligna da base da língua e amígdala lingual	141.0 e 141.6	C01 e C02.4
Neoplasia maligna da amígdala, fossa amigdaliana, pilar amigdaliano, incluído não especificado.	146.0-146.2	C09.0-C09.1; C09.8-C09.9
Neoplasia maligna da valécula, face anterior da epiglote, parede lateral e posterior da orofaringe e fenda branquial, incluindo não especificado.	146.3-146.9	C10.0-C10.4; C10.8-C10.9
Neoplasia maligna da faringe não especificada incluindo anel de Waldeyer	149.0-149.1; 149.8-149.9	C14.0; C14.2; C14.8

Informações sobre a população residente foi obtida junto ao IBGE, dos censos de 1980, 1991, 2000, 2010 e de estimativas intercensitárias para os demais anos.⁵³

Os arquivos com os microdados do SIM de extensão “.dbc” foram expandidos em “.dbf” por meio do programa Tabwin versão 3.2. Após esta etapa foram selecionados apenas os registros que tinham como causa básica de óbito os códigos citados na Tabela 1, referentes ao câncer de boca e

orofaringe. Para redistribuição dos óbitos com causa básica mal definida foi utilizada a redistribuição dos óbitos, proporcionalmente aos grupos de causas mal definidas para cada uma das categorias por região, ano e faixa etária.

Para a análise APC, as faixas etárias utilizadas foram agrupadas no intervalo de cinco anos e os períodos foram agrupados em intervalos de cinco anos, totalizando 7 períodos (1983-1987, 1988-1992, 1993-1997, 1998-2002, 2003-2007, 2008-2012 e 2013-2017). Este arranjo gera uma quantidade $C = (P + A) - 1$ de coortes de nascimento.

Quadro 1 - Esquema da distribuição dos óbitos segundo coortes de nascimento (C) idade (A) e períodos (P).

A	P						
	1983-1987	1988-1992	1993-1997	1998-2002	2003-2007	2008-2012	2013-2017
0-4 anos	C7	C6	C5	C4	C3	C2	C1
5-9 anos	C8	C7	C6	C5	C4	C3	C2
10-14 anos	C9	C8	C7	C6	C5	C4	C3
15-19 anos	C10	C9	C8	C7	C6	C5	C4
20-24 anos	C11	C10	C9	C8	C7	C6	C5
25-29 anos	C12	C11	C10	C9	C8	C7	C6
30-34 anos	C13	C12	C11	C10	C9	C8	C7
35-39 anos	C14	C13	C12	C11	C10	C9	C8
40-44 anos	C15	C14	C13	C12	C11	C10	C9
45-49 anos	C16	C15	C14	C13	C12	C11	C10
50-54 anos	C17	C16	C15	C14	C13	C12	C11
55-59 anos	C18	C17	C16	C15	C14	C13	C12
60-64 anos	C19	C18	C17	C16	C15	C14	C13
65-69 anos	C20	C19	C18	C17	C16	C15	C14
70-74 anos	C21	C20	C19	C18	C17	C16	C15
75-79 anos	C22	C21	C20	C19	C18	C17	C16
80 e mais	C23	C22	C21	C20	C19	C18	C17

4.2.2 Técnicas estatísticas

Foram calculadas as taxas de mortalidade específicas segundo as faixas etárias assim como as taxas de mortalidade padronizadas pelo método direto, utilizando-se como população padrão a população Mundial, proposta por Segi (1960)⁵⁵ e modificada por Doll e Payne (1966).^{54,55}

Na primeira etapa da avaliação do efeito APC foi feita a análise exploratória mediante gráficos e o cálculo das taxas coorte por idade e óbito por idade.

Existem muitas soluções que foram propostas com o intuito de resolver o problema da não identificabilidade do modelo. Para o presente estudo optou-se pelas funções estimáveis (Desvios, curvaturas e drifts) por ser um método altamente aceito (*Perea LM, Antunes JL, Peres MA. Approaches to the problem of non-identifiability in the Age-Period-Cohort Models in the analysis of cancer mortality: A Scoping Review*). Esta técnica se baseia em limitar a análise dos efeitos a suas combinações lineares que permanecem constantes com qualquer um dos modelos de três fatores. Clayton e Shiffers⁴⁹ sugerem dois graus de liberdade associado com a tendência linear que deve ser dividido em dois componentes: o primeiro é o efeito linear da idade e o outro é chamado “drift” que é o efeito linear do período e da coorte de nascimento.⁶

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Os dados utilizados nessa pesquisa são provenientes de base de dados secundários, na qual não há identificação do nome dos pacientes, pelo tanto não implicam risco para os sujeitos de pesquisa, suas informações ou seus familiares.

O presente projeto foi submetido ao comitê de ética do PPGSC/UFSC, sendo aprovado segundo Certificado de Apresentação de Apreciação Ética 09397319.8.0000.0121.

5. RESULTADOS

Como resultado da presente tese de doutorado foram obtidos três artigos. O primeiro dos artigos foi elaborado visando satisfazer o primeiro objetivo específico da presente tese. Sendo assim, este artigo constitui uma revisão de escopo que busca responder à pergunta: *“Quais são as metodologias atualmente utilizadas na literatura existente para analisar o efeito da idade, período e coorte na mortalidade por câncer, com o objetivo de resolver o problema da não-identificabilidade?”*

No segundo artigo, o objetivo foi estimar o efeito da idade, período e coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Brasil e regiões. Para tal finalidade foram analisados dados de mortalidade por câncer de boca e faringe de 1980 a 2017, focando nas diferenças regionais, considerando que a mortalidade por câncer de boca e orofaringe apresenta grandes desigualdades nas macrorregiões do país.

Em um último artigo, foi analisado o efeito da idade, período e coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Brasil, desde a perspectiva dos sítios anatômicos afetados. Sendo assim a classificação e análise dos óbitos foi feita por câncer de boca e orofaringe separadamente, ciente de que ambos os sítios anatômicos apresentam diferentes fatores de risco. Neste artigo não foi utilizada uma divisão por sítio anatômico individual (lábio, língua, gengiva, palato, etc) pois o baixo número de casos em alguns destes sítios implicaria numa instabilidade das taxas, influenciando negativamente nas estimativas do modelo.

Documentação gráfica adicional que não foi possível inserir nos artigos foi disponibilizada em formato de apêndices A e B no final da presente tese.

5.1 ARTIGO 1

APPROACHES TO THE PROBLEM OF NON-IDENTIFIABILITY IN THE AGE-PERIOD-COHORT MODELS IN THE ANALYSIS OF CANCER MORTALITY: A SCOPING REVIEW.

Authors: Lillia Magali Estrada Perea, José Leopoldo Ferreira Antunes, Marco Aurélio Peres.

ABSTRACT

Aiming to detect age, period, and cohort effects in cancer mortality, Age-Period-Cohort models (APC) can be applied to distinguish these effects. The main difficulty with adjusting an APC model involving age, period and cohort factors is the linear relationship between them, leading to a condition known as the 'non-identifiability problem'. Many methods have been developed by statisticians to solve it. In this context, the present scoping review intends to show which of the different methods developed to avoid the non-identifiability problem on APC models are, in fact, applied in the literature of cancer mortality. A search strategy was made to identify evidence on MEDLINE (PubMed), Scopus, EMBASE, Science Direct and Web of Science. A total of 46 papers was analyzed. The main methods found were: Holford's method Intrinsic Estimator, Osmond & Gardner method, Carstensen, Bayesian approach and others (5%). Even with their limitations, all methods have a beneficial application. However, the decision to use one or another method seemed to be more related to an observed geographic pattern.

Key-words: age effect, period effect, cohort effect, cancer, mortality.

INTRODUCTION

The world population has been experiencing an accelerated ageing process in recent decades as part of the demographic transition – a process characterized by a reduction in the younger population and an increase in the more advanced age groups. Such changes significantly modify the health profile of the population due to the increase of chronic non-transmissible diseases such as cancer(CA) [1]. The International Agency for Research on Cancer (IARC) estimated 18.078.957 new cases of this disease and 9.555.027 deaths for 2018 [2].

Studying the pattern of this group of diseases over time allows for planning the appropriate use of resources and developing effective control and prevention strategies. To this end, several methodologies, such as time series analysis, are often used as a useful tool to support decisions on intervention programs, and to evaluate preventive measures developed [3].

Indicators, such as rates, are often influenced over time by age. However, age-rate patterns at one point in time may not reflect the effects associated with ageing, which are more accurately analyzed in cohort studies. In order to deal with the time dimension of these observations, it is necessary to analyze and interpret the contributions of three key phenomena in this type of process: the effects of differences in the ages of individuals at the time of observation (age effects), the effects of different periods of observation (period effects), and the effects of differences in the year of birth or some other shared life events for a group of individuals (cohort effects) [4].

A systematic study of such data is called Age-Period-Cohort (APC) analysis. APC analysis has the unique ability to describe the whole complex of social, historical, and environmental factors that simultaneously affect individuals and populations of individuals. It is therefore widely used to address issues of importance in the context of social change, disease etiology, ageing, and population processes [4].

It is essential to include all three aspects since the age effect provides information on disease rates in terms of different age groups, the period effect

may highlight changes in treatment that could affect all ages simultaneously, and cohort effects are associated with long-term exposures [4].

The main difficulty with adjusting an APC model involving these three factors is the linear relationship between age, period and cohort. Any model that includes these three variables on a linear scale will be limited because the birth cohort corresponds to the difference between the year of death and the age at death, leading to a condition known as the ‘non-identifiability problem’ (NIP).

In APC analysis, rectangular arrays of rates are arranged, with age intervals defining the rows and time periods defining the columns. For mortality rates, this model can be written in linear regression form as:

$$M_{ij} = \frac{D_{ij}}{P_{ij}} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \varepsilon_{ij}$$

where M_{ij} denotes the observed death rate for the i^{th} age group at the j^{th} time period; D_{ij} denotes the number of deaths in the ij^{th} group; P_{ij} denotes the size of the estimated population at risk of death in the ij^{th} group; μ denotes the intercept or adjusted mean death rate; α_i denotes the i^{th} row age effect or the coefficient for the i^{th} age group; β_j denotes the j^{th} column period effect or the coefficient for the j^{th} time period; γ_k denotes the k^{th} diagonal cohort effect or the coefficient for the k^{th} cohort; and ε_{ij} denotes a random error with an expectation mean equal to 0.

These conventional APC models fall into the class of generalized linear models that can take a log-linear regression form, via a log link, as:

$$\log(E_{ij}) = \log(P_{ij}) + \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

where E_{ij} denotes the expected number of deaths in the cell (i, j) that is assumed to be distributed as a Poisson variable, and $\log(P_{ij})$ is called the ‘offset’ or adjustment for the log-linear contingency table model.

Analyzing this model with a generalized linear model (GLM), implies that there is no uniquely defined vector of coefficient estimates because of the

perfect linear relationship between the age, period, and cohort effects ($Cohort = Period - Age$). This implies that there is an infinite number of possible solutions, and it is not possible to estimate the effects of the cohort, age, and period independently without imposing at least one constraint on the coefficients [4]. Aiming to identify the effects in the APC models, many methods have been studied to address the NIP. There is an extensive discussion in the literature about the existing methods implemented to solve this problem [5], [6], [7], [8]. The present study aims to describe the methods used in published papers as applied to avoid the non-identifiability problem on APC models used to evaluate the effects of age, period and cohort on cancer mortality, as well as discuss the advantages and disadvantages of each of them.

METHODS

The focus of this paper is to answer the review question: 'Which are the methodologies currently used to analyze the effect of age, period and cohort on cancer mortality in the existing literature, aiming to solve the non-identifiability problem (NIP)?'. To do this, a Scoping Review based on Arksey and O'Malley's [9] methodological framework was developed. Scoping studies are defined as a 'mapping', a process of summarizing a series of evidence to convey the breadth and depth of a field, and are used to clarify a complex concept, and to refine subsequent research investigations [10].

This kind of review differs from Systematic Reviews because the authors do not usually assess the quality of included studies. They also differ from narrative or literature reviews, insofar as the scoping process requires analytical reinterpretation of the literature. Scoping Reviews may be particularly relevant to emerging evidence because researchers may incorporate a range of published and gray literature studies, generating findings that may complement results from clinical trials [10].

A literature search was conducted from January to July, and it was updated in October of 2019 to identify relevant studies in the following databases: MEDLINE (PubMed), Scopus, EMBASE, Science Direct and Web of Science. Titles of the eligible studies were searched by using the combination of

the following keywords, separated by the usage of Boolean terms AND/OR: *age effect, period effect, cohort effect, cancer, neoplasms, mortality, trends*. A detailed search strategy, including the relevant keywords and MeSH terms was constructed specifically for each selected database (Appendix A). After all duplicates were recognized and merged by the software Mendeley™, the remained titles and abstracts were screened. Then, full texts of potentially relevant papers were obtained and assessed by full-text perusing for eligibility.

The whole process of selection was strictly followed by the inclusion and exclusion criteria. These were: studies published in English, Portuguese or Spanish. Studies using other types of methodology for time series analysis different from APC models; letter to editors and opinions were excluded. Papers assessing incidence (new cases) instead of mortality, were excluded, as well as papers which studied outcomes different from cancer. Studies that analyzed cancer mortality using age-period-cohort effects, but with a methodological/theoretical approach without empirical applications were also excluded. Date restrictions were not applied to the search. Discrepancies in study selection were resolved by discussion among the authors.

Finally, a search for unpublished studies, including reference lists, book chapters, Thesis (Proquest) and conference abstracts was conducted. Furthermore, five experts were identified and contacted in order to ask for relevant grey literature. These experts were identified based on the criteria of having at least two publications in this area of research.

A synthesis matrix was developed to extract the main information of the studies. The collected data included: title, author, publication year, country, study period, anatomic sites, temporal series analysis, methodological approach on APC models, and main results. The selected papers were categorized according to the APC model used.

A quality assessment of the selected studies was not conducted, as a Scoping Review does not aim to synthesize evidence according to methodological quality, that is different from Systematic Reviews.⁹ Scoping Reviews represent an increasingly popular approach to reviewing research

evidence, and they have been widely used by other authors in their research areas [11], [12], [13], [14], [15], [16].

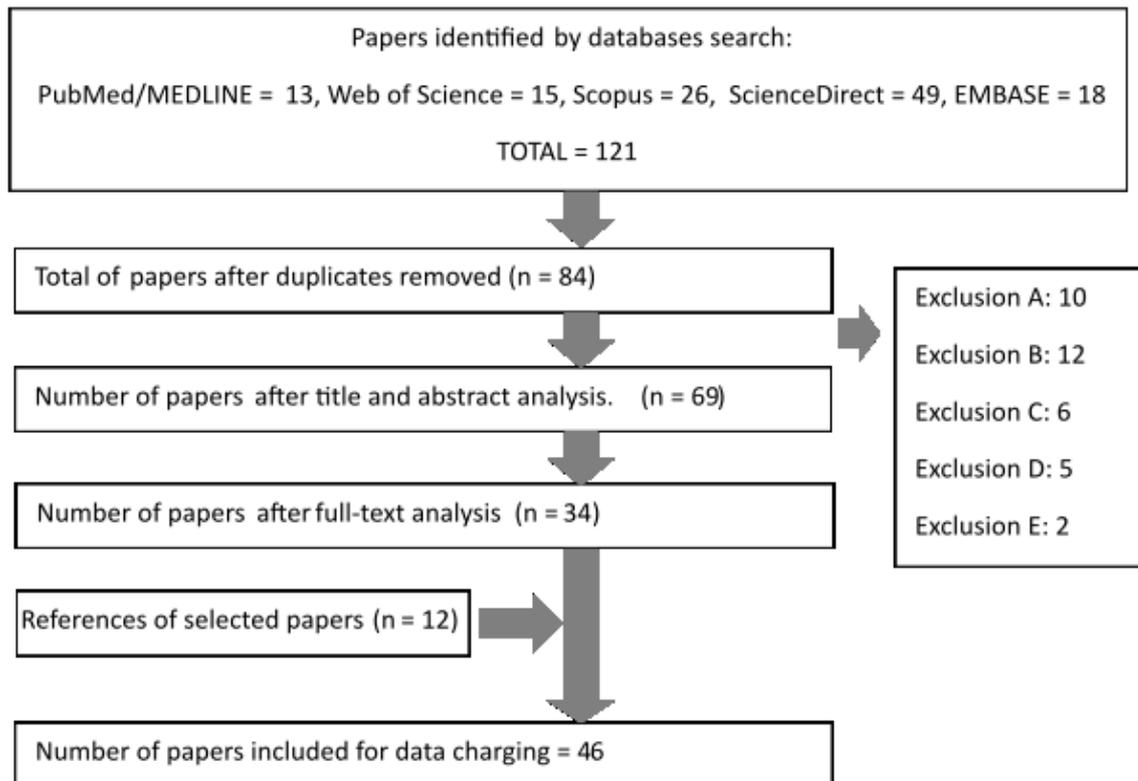
RESULTS

A total of 121 papers was obtained from the selected databases during the initial search. After exclusion of duplicates, 84 different papers remained. Of those, 34 papers were chosen for full-paper screening. Moreover, based on the inclusion criteria, the experts' contributions and gray literature, a total of 46 papers was included in this study. (Figure 1). The period of publication of found articles varied from 1990 to 2019.

Results were categorized according to the methodology used to minimize the NIP in the APC model. Five major groups were identified in analyzed papers:

Holford Parametrization: This method, also known as deviations, curves and drifts method, limits the analysis of effects to their linear combinations that remain constant with any of the three-factor models. This approach assumes two degrees of freedom associated with the linear trend that must be divided into two components: the first is the linear effect of age, and the other is called 'drift' which is the linear effect of the period and the cohort of birth [17]. Assuming that age is the dominant factor, it is natural to assign one of the linear components to it. Therefore, the linear effect of the period and cohort are joined together and are known as linear drift. This drift is attributable neither to period nor to cohort effects and can be thought of as an overall measure of the change in relative risk over time. This review obtained 14 papers using the Holford method to avoid the NIP, and they are shown in Table 1.

Figure 1 - Flow chart of the process of the literature search.



- A. Exclusion A: The study analyses incidence (new cases) and not mortality.
- B. Exclusion B: The study does not analyze cancer but other outcomes.
- C. Exclusion C: The study analyzes cancer mortality but uses different methodologies rather than age-period-cohort models.
- D. Exclusion D: The text analyzes age-period-cohort effects but with a methodological/theoretical approach without empirical applications. These studies will be available for theoretical reference.
- E. Exclusion E: The study was published in a language different from English, Portuguese or Spanish.

Intrinsic Estimator: Used by 10 of the total papers included in this review, the Intrinsic Estimator (IE) is based on an estimable function that is invariant to the selection of constraints on the model parameters and the singular value decomposition of matrices. The aim of IE is to identify an estimable function that uniquely determines the matrix solution, including both the linear and nonlinear

components of the effects [18]. Therefore, the IE may also be viewed as a constrained estimator. However, in contrast to the equality constraints on two or more coefficients of the parameter vector that are imposed in conventional approaches, the constraint imposed by the IE is a constraint on the geometric orientation of the parameter vector [19], Articles using IE to avoid the NIP are shown in Table 2.

Osmond and Gardner: These authors suggest that a restriction, to avoid the non-identifiability problem, may be obtained by minimizing the penalty function. This function measures the distance in the parameter space between each of the two-factor models (AP, AC, PC) and the three-factor model (APC). Constraint identification is obtained by choosing the model in which the set of estimates minimizes this distance. In this way, each solution from one of the sub-models may be considered as a point in the Euclidean space, and the objective is to know how different the two variables solutions obtained from the two-factor models are from the set of the possible three variables solutions. Using Euclidean distance, it is possible to measure this distance and obtain the difference [5].

Decarli and La Vecchia propose a similar solution using Poisson regression that constitutes a variation of the Osmond and Gardner method. The difference between these methods is that the residual average of the sum of squares is replaced by the residual deviance model divided by the number of degrees of freedom. The five papers using Osmond and Gardner constrictions and the three papers using the modified version of De Carli and La Vecchia are shown in Table 3.

Carstensen method: Six papers were found by using this method and they are shown in Table 4. In this case, rather than treat the age, period and cohort functions as factors, these dimensions are considered as continuous functions. Penalized splines are one choice of continuous functions. Carstensen suggests fitting smoothing splines to produce age, period and cohort functions while imposing a set of constraints for identifiability. The default identification scheme is to choose a reference cohort and restrict the period function to be zero on average, with zero slope [7].

Bayesian approach: This method is mainly used to develop rates projections. This approach involves incorporating *a priori* assumptions about the smoothing of the parameters associated with age, period and cohort. In general, a second-order autoregressive scheme is adopted for the *a priori* specification of the model coefficients as a way to soften the effects on each time scale and to extrapolate effects of periods and cohorts [20]. In Bayesian models, the effects along each of the three temporal scales are subject to a stochastic second difference prior; therefore, the autoregressive error structure is introduced into the models mainly for ‘smoothing’ and ‘prediction’. Six papers that used this method in their rate projections were founded by this review and can be seen in Table 5.

Another method not widely used and called autoregressive models was found in one article. This paper studied hepatocellular carcinoma mortality trends between 1976 and 2005 [21]. This autoregressive approach was proposed by Lee and Lin and considers that there is usually a dependence between cohorts that can be modeled by an autoregressive process [22]. This method assumes that the effects due to cohort and/or period change through time occur stochastically rather than deterministically. Support for doing so lies in the fact that there is usually some dependency in the cohort and/or period effects. The Lee and Lin model assumes cohort effects as an autoregressive process of order one that is AR(1), and conclude that an identifiable set of parameters can be obtained from this autoregressive APC model [22].

The last method found by this review was the Generalized Additive Model (GAM) This approach assumes that a nonlinear association between a predictor and a response can be estimated using non-parametric regression techniques without a prior assumption of the specific form of the functions [23]. In GAM a nonlinear relationship between a predictor and a response could be modelled without specifying a parametric relation between the variables. GAM extends the generalized linear model by replacing the linear predictors by unspecified non-parametric smoothing functions. The non-parametric curves are estimated iteratively, cycling through all predictors until the optimal multivariate fit is reached [24]. This method is not widely used and was found just in one paper

written by Guo, Pi and Li, K. [23] in their study on esophageal cancer mortality in China (1987-2009).

DISCUSSION

A total of 46 papers was included in this study; five main methods to avoid the non-identifiability problem on APC models were found as follows: Holford's method, Intrinsic Estimator, the Osmond and Gardner method, the Carstensen method and the Bayesian approach, in this order of usability.

Most of the found articles used Holford's parametrization to avoid the non-identifiability problem in APC models in mortality owing to cancer. Gasparini et al. [25], justified their choice of using this method because it is a method that has been widely accepted and used. However, as a disadvantage of this method, other authors pointed out that it is still in development and, since this method depends on constraints, the results obtained vary according to the assumptions used in constructing these restrictions [26], [27], [28], [29], [30], [31].

The Intrinsic Estimator method, in the second place, has as an advantage a much smaller and close to zero standard errors according [32], which indicates more accurate estimates. Another advantage of IE observed by Yang Yang et al. [6], is that this technique is based on an estimable function that is invariant to the selection of constraints, different from Holford's parametrization. In the last case, the choice of constraints depends on theoretical or empirical information that rarely exists. Yang Yang et al. [6] have also shown that, for a fixed number of time periods of data, the IE is statistically more efficient (has a smaller variance) than any Constrained Generalized Linear Model (CGLIM) estimator. Therefore, some researchers argue that there is a certain degree of variation in the IE model's estimates when applying the IE using dummy coding [33].

Next, Osmond and Gardner's is a method commonly used to compute point estimates for relative risks for calculation of standard errors [34]. However, according to López-Abente et al. [35], selecting the point reached by projection

from a single two-variable model is the same as constraining the other variable to show no overall linear trend. Also, this method favors cohort effects due to the larger number of factors in this time scale [36]. This limitation was also pointed out by Holford. The modified version of Decarli and La Vecchia uses the residual deviance model divided by the degrees of freedom, instead of the residual average of the sum of squares, giving the results a more immediate interpretability. Mathematical details of these Macros are explained in Decarli and La Vecchia, 1987 [37].

In fourth place, the Bayesian method was used in articles that aimed to project mortality rates. As an advantage, Chien and Chen [38] affirm that using a Bayesian, rather than the classic, APC model of Osmond and Gardner, provided more reliable and stable estimations. However, Ramon Clèries et al. [39] concluded that when projected trends are based on small numbers of cases, its interpretation can be difficult. Therefore, predictions could fail when the number of cases is small. Also, in this forecasting process, it is defined a predictive precision parameter. However, no sensitivity analysis has been conducted to assess the impact of this parameter in previous Bayesian APC analysis nor in the predictions of cancer with low mortality rates.

APC models applied to cancer research often exclude younger groups. A disadvantage observed by Baker and Bray [40] is that Bayesian progressions are highly affected by the exclusion of these groups, suggesting that inclusion of all age groups in the analysis provided more precise age-standardized and age-specific projections as well as more accurate age-specific projections for younger age groups. Analysis of the full data set is beneficial when projecting cancer rates with strong cohort effects [40]. Finally, Carstensen's method was found in a representative number of articles; however, none of the authors made a more in-depth analysis of comparability with the other methods. In Carstensen's method, the effects of age, period and cohort are assumed as continuous functions.

In the literature, it is possible to find some comparative analyses of the existing methods to avoid the non-identifiability problem in APC models. This is the case of Smith and Wakefield [41] who argue that Osmond and Gardner, as

well as Holford's method generally conclude that components of the curves do not vary across the different solutions, and that this is independent of the solution chosen. However, linear trends in age, period or cohort effects can be substantially different even when local curvature is the same. Robertson, Gandini and Boyle [42] criticize how penalty functions force any linear trend in the rates to an interpretation based on changes due to age, and on changes due to cohort. The authors consider Osmond and Gardner and Decarli and La Vecchia approaches as biased toward a linear cohort effect. This may mean that any trend period analysis will be masked by this approach and will manifest themselves as cohort trends.

Some less used methods were identified, as the autoregressive models. This method allows identifiability of the parameters and stability of the model, according to their developers [22]. However, it is noted that this method is not assumption-free. The assumption of a stationary autoregressive process for the cohort effects can be viewed as a constraint. According to their developers. The assumption of some dependency on the cohort effects requires relatively little scrutiny, but the assumption that the cohort trend is stochastic rather than deterministic is probably violated more often, and thus should be carefully considered. To apply this method, epidemiologists will need some knowledge about the possible determinants of the cohort effects and their possible modes of action. The lack of this information may result in our methodology being less widely used [22].

From the analysis made in this review, it could be inferred that all found methods to avoid the NIP have a useful application, allowing results that can be of great value to public health due to the mathematical effectiveness demonstrated by the developers of these techniques. However, methods to avoid the NIP can present some limitations as cited in this paper, and all authors advise caution when interpreting the results.

Based on the analyzed papers, it can be seen that the choice of the approach to avoid the NIP follows a geographical pattern. Almost all Chinese publications analyzed used the IE approach developed by Yang and Fu. In the same way, European authors opted for the Osmond and Gardner method, and

the Decarli and La Vecchia modified version to solve NIP. In Latin America countries, such as México and mainly Brazil, Holford's method was widely founded. The Bayesian approach did not show a geographical pattern, but it was found in papers aiming at not just describing rates, but at forecasting them.

As a limitation of the present review we note a gap in the language inclusion criteria. Two articles published in Chinese were found but not included in the revision, according to the inclusion criteria. The impossibility of contacting experts in the area could be another limitation; however most of the expert's papers are available in regular publications, so it is expected that we have recovered these articles in the electronic search.

Another factor that could be seen as a limitation is that from all developed methods to avoid the NIP, only some of them are cited in this review. This is because only the methods that were, in fact applied in APC models, were analyzed. Aiming to answer the research question, this review has as an objective giving a sense of the current applied methods, instead of being a review of all the existing ones. In this way, the fact that some existing methods do not appear in this review is because they were not used by any of the authors of the included papers, and not due to lack of scrutiny.

As a strength, the methodology used in the elaborations in this paper have been carefully chosen. According to Arksey and O'Malley, Scoping Reviews are now seen as a valid approach to determine the scope or coverage of a body of literature on a given topic, examine emerging evidence when it is still unclear or different from systematic review that may have been undertaken to confirm or refute whether or not current practice is based on relevant evidence [43].

In general, the found articles analyzed deviances, goodness-of-fit, Akaike Information Criterion (AIC) and the Bayesian Information Criterion (BIC) to evaluate the quality of the APC models. However, they do not focus on making comparisons between different methods as this is not the objective of their articles. They are usually limited to explaining that APC models have limitations because of the problem of non-identifiability, whose solution is still under development, and that there is no consensus in the literature about the correct

method for estimating parameters. Therefore, all current authors ask for caution in interpreting their results.

CONCLUSIONS

In short, we can conclude that, from the 46 papers included in this review, five main methods were found: Holford's method (30%), Intrinsic Estimator (22%), the Osmond and Gardner method (17%), Carstensen's and Bayesian approach (13% each). Other methods such as autoregressive and generalized additive models were not widely used and represented 5% of the found articles. There is no consensus on using a unique approach in the literature and solutions for the non-identifiability problem are still under development.

Table 1 - Descriptive summary of the selected studies using Holford parametrization.

Author/publication year	Cancer type	Local and period	Main results
Franco-Marina F, Lazcano-Ponce E, Lopez-Carrillo L (2009) [44]	Breast cancer	1980-2005 México	Death rates for breast cancer in México have leveled off since 1995 in most age groups. Mortality trends are mainly determined by birth cohort and age effects. Women born between 1940 and 1955 show the highest rate of increase in Breast Cancer mortality. Women born afterwards still show an increasing trend but at a much lower rate.
Lopez-Abente G, Pollán M, Vergara A, et al (1997) [45]	Colorectal cancer	1963-1990 Spain	The rise in mortality coincides with a marked cohort effect present throughout the study period. The increase of rates was more pronounced among men than women.
Braga S, Carvalho de Souza M, Cherchiglia M (2017) [27]	Prostate cancer	1980-2014 Brazil	Age effects showed an increased risk. Period effects showed a higher risk of death in the final period in the North and Northeast. Cohort effects showed the risk of death was higher for younger than older cohorts in Brazil and regions, mainly Northeast. The increase in prostate cancer mortality rates in Brazil and its regions was mainly due to population ageing.
Meira K, Guimarães R, dos Santos J, Cabrelli R (2015) [46]	Breast cancer	1980-2009 Brazil	Increase in the risk for cohorts born after the 1930s, except in the Southeast region. Reduction of the risk of death for cohorts born from 1930 and the increased risk of dying from the 1990s to the 2000-2005 period.
Meira K, Azevedo e Silva G, da Silva C, Valente J (2013) [26]	Cervical cancer	1980-2009 Brazil	There was a reduction in successive cohorts' risk in women born after the 1960s. In the time period analyzed, the period affected the reduction of mortality rates for cervical cancer.

Carvalho de Souza M, Vasconcelos A, Cruz O (2012) [28]	Lung cancer	1980-2007 Brazil	There was an increase in mortality risk and a lower risk of mortality among men born after 1950 and increasing risk across all cohorts among women.
Miranda Filho A, Kolfman R, Sergio Kolfman, Monteiro G (2014) [29]	Brain cancer	1996-2010 RJ, Brazil	Higher risk for the more recent birth cohorts (1954 and later). Compared with the reference birth cohort (1945–1949), the relative risk was four times higher for individuals born between 1985 and 1989. The results of this study indicate a cohort effect occurred in the birth cohorts born in rural areas after 1954.
Gasparini B, Valadão M, Miranda-Filho A, et al (2018) [25]	Colorectal cancer	1980-2014 RJ, Brazil	Mortality increased between 1980 and 2014, with higher mortality rates among men than women after the 1990s with rising rates with ageing. The analysis of the cohorts showed a lower risk of death in older cohorts compared to newer cohorts.
Ilic M, Ilic I (2016) [47]	Colorectal cancer	1991-2010 Serbia	Birth cohort effects were higher than period effects on trends. Colorectal cancer mortality increased for the first birth cohorts in Serbia (from 1916 to 1955), followed by downward flexion for people born after the 1960s.
Choi Y, Kim Y, Park S, et al. (2016) [48]	Female breast cancer	1983-2012 Korea	Breast cancer mortality affected predominantly by a birth cohort effect; the risk of breast cancer death showed an increase until the 1968 birth cohort and decreased after that. Increase in age effect up to 60 years old, then a moderate increase in the effect during the 60s, followed by another sharp increase from 70 years old.
Takahashi H, Masafumi O, Kano K (2001) [49]	Lung cancer	1960-1995 Japan	Age effects had a peak in 55-59 and 60-64 year-old males and 50-54 in females. Cohort effect seemed to increase differently from previous birth years in 1961-65 birth cohort. Period effects were very small in both

			genders.
Giusti A, Salvador P, dos Santos J, et al. (2016) [30]	Gastric cancer	1980-2010 Brazil	Progressive reduction of mortality rates in the 1980s, and then higher mortality rates were verified in the 2000s, for both sexes, in Brazil and for the South, Southeast and Midwest regions. A progressive decrease in mortality rates was observed for the Northeast (both sexes) and North (men only) regions within the period 1995-1999, followed by rising rates.
M. Pollán, G. Lopez-Abente, M. Ruiz-Tovar et al. (1995) [50]	Childhood and adolescent cancers	1956-1990 Spain	Mortality began to decline at the beginning of the 1970s. A decline in mortality in post-1965 generations. Malignant renal tumours in males and malignant bone tumours and non-Hodgkin's lymphomas in both sexes remained stable.
Sonnenberg A (2012) [51]	Colorectal cancer	1911-2009 United Kingdom, France, Italy, The Netherlands, Sweden, and Switzerland	Mortality rates increased among generations born from 1800 to 1880, and then decreased among all subsequent generations. Similar temporal patterns were also observed when data from men and women were analyzed separately.

Table 2 - Descriptive summary of the selected studies using Intrinsic Estimator.

Author/publication year	Cancer type	Local and period	Main results
Li C, Yu C, and Wang P (2015) [32]	Female breast cancer	1990-2009 China	Age effect initially increased, but then declined. The period effect continued to rise with time. Risk for cohorts born after 1911 was on the decline.
Li C, Hu S and Yu C (2018) [52]	All cancers	1984-2013 Macheng, China	Age effect reached a peak in the age group of 55–59 years old and then decreased. The period effect decreased at first and then increased. Cohorts born after 1904 presented the pattern of 'rise first and then fall', from cohort 1904–1908 to 1989–1993. The risk for those born before 1949 was much higher than that for those born after 1949.
Wang P, Xu C and Yu C (2014) [53]	All cancers	1990-2010 Rural China	The age effect represented a V-trend. The period effect was weak first but then increased. The cohort effect weakened from 1906–1910 to 2005–2010.
Sun Y, Wang Y, Li M, et al (2018) [54]	Liver cancer	1991-2014 China	Compared with the younger groups, the risk of the 85 or more age group increased. From the 1990–1994 period to the 2005–2009 period, the risk increased. Age effects were the most influential factor in liver cancer mortality.
Jee Y, Oh C, Shin A (2015) [55]	Colorectal cancer	1984-2013 Korea	Younger cohorts show decreases on risk. Old age and recent period were associated with higher mortality for both men and women. The birth cohort born after 1919 showed reduced colorectal cancer mortality.
X Liu, C Yu, Y Bi, ZJ Zhang (2019) [56]	Prostate cancer	1990-2017 China	Age-standardized rates significantly rose. Compared to younger groups, older age groups show declines in mortality. The age effect showed increasing trends from 40 to 79 years. Period effects continuously increased, but the cohort decreased from 1917-1921 to

			2002-2006 birth cohort.
Liu X, Jiang J, Yu C, et al. (2019) [57]	Bladder cancer	1990-2017 China	Age-standardized mortality rates decreased in both sexes. The join point regression analysis showed that the mortality decreased in all age groups. Age effect showed mortality increased with age and with time period. Cohort effect showed a decrease with birth cohorts.
Yang Y, Cheng Z, Jia X, et al. (2019) [58]	Bladder cancer	1991-2015 China	The age-standardized mortality rates showed decreasing trends. Age effects increased with age in all age groups. Cohort effects decreased overall. Period effects were not found.
Li, Y., Li, X.-Y., Yan, H., Li, S.-Y. (2019) [59]	Leukemia	1991-2015 China	Mortality increased during the study period. Age effect showed an increased tendency, especially after 55 years of age. Period effect twisted. Cohort effects showed a declining trend between 1991 and 2015. The mortality of population born from 1996 to 2000 decreased when compared with that from 1991 to 1995.
Shao, H.-Y., Peng, M.-J., Chen, G., Yan, H., Li, S.-Y. (2016) [60]	Hepatic carcinoma	1991-2011 China	Mortality increased from 1991 to 2011. APC model showed that age effect increased with age. The period effect continued to rise with time. Contrarily, the estimated cohort effect from 1936 to 1991 showed an overall declining trend.

Table 3 - Descriptive summary of the selected studies using Osmond and Gardner parametrization and Decarli and La Vecchia modified version*.

Author/publication year	Cancer type	Local and period	Main results
A Cayuela, S Rodriguez-Dominguez, JL Lopez-Campos, et al. (2007) [61]	Lung cancer	1975-2004 Spain	Among males, the cohort effect was appreciably upwards to the cohort born around 1905, then levelled off, and declined in the youngest generations. An increasing period effect was also observed until 1995. For females, cohort values decreased until the cohort born around 1930, then levelled off, and increased for women born since 1940. Period effect trend was downward until 1990, and upward thereafter.
Chang C, Yu H, Chan K, Lai M (1997) [34]	Prostate cancer	1964-1994 Taiwan	Strong age effects. Cohorts born in the late nineteenth or early twentieth century had a larger relative risk compared with those born in more recent years. Increase in prostate cancer mortality in Taiwan was mainly a result of population ageing.
Wang P, Lin R (1997) [62]	Cervical cancer	1974-1992 Taiwan	Age was the strongest factor in mortality. Women in the 50-54 age group have a higher risk compared to those in the 30-34 age group. The cohort at greatest risk for cervical cancer is the one born between 1893 and 1938, and a dramatically declining trend is observed after that for 1938-1963 birth cohort.
Ruiz-Tovar M, Pedro-Cuesta J, Pollan-Santamaria M, et al. (1995) [63]	Nervous system tumors	1952-1986 Spain	Ascending effect in cohorts born up to 1920 in males and females. A positive, progressive, cohort effect in males born post-1920 was detected.
Lopez-Abente G, Pollán M and Jiménez M (1993) [35]	Esophageal, laryngeal, lung and bladder	1952-1986 Spain	Rise in mortality in post-1932 generations for esophagus and larynx cancer. In cancers of the esophagus and lung, the period effect parallels the trend traced by the cohort effect.

*La Vecchia, E Negri, F Levi, A Decarli, P. Boyle (1998) [64]	19 groups of cancer	1955-1992 Europe	Most recent cohorts showed some upward trend in all countries. Some decline was apparent for generations born before 1920. A major rise in the cohort effect in Eastern and Central Europe was also observed for esophageal cancer, and cohort trends were upwards in Spain, and the U.K. Most trends in mortality from esophageal cancer were attributable to cohort effects. Cohort trends for pancreas cancer were upwards in most countries for both sexes.
*Negri E, La Vecchia C, Levi F, Randriamiharisoa A, et al. (1990) [65]	11 major cancers	1950-1984 Swiss	Age-standardized mortality from oral cancer in men will probably increase up to the end of the century, while cancer of the oesophagus is likely to level-off around current values. Lung cancer will continue to rise in women but will stop rising in men.
*Evstifeeva T, Macfarlane G, Robertson C (1997) [66]	Major cancers	1890-1950 Central Europe Countries.	Lung cancer risk increases in males in older cohorts. The risk has stabilized or gone down in male cohorts born around 1910. Continuous increases observed for women. The initial decrease in mortality by birth cohort with a subsequent increase in more recently born cohorts in tobacco- related cancers.

Table 4 - Descriptive summary of the selected studies using Carstensen.

Author/publication year	Cancer type	Local and period	Main results
Su S, Huang J, Jian Z, et al. (2012) [67]	Colorectal cancer	1971-2010 Taiwan	Increase in mortality rates with age in both sexes. Period effects were weak in both sexes. Cohort effects were strong.
Su S, Huang J, Ho C, Liaw Y (2013) [68]	Cervical cancer	1981-2010 Taiwan	Age and period had significant effects, whereas the birth cohort effects were insignificant.
Niclis C, Pou S, Bengió R, et al. (2011) [69]	Prostate cancer	1986-2006 Argentina	Age-standardized mortality rates rose from 1986-1992 and from 1992-1998, respectively. There was a decreasing trend after 1998. Strong age effect. There was an increased risk in the 1996-2000 period, whereas there was decreased risk for birth cohorts since 1946.
Li H, Li Q, Waing M, et al. (2013) [70]	Lung cancer	1970-2009 Zhaoyuan County	Increase in mortality rates of lung cancer. In comparison, to the period 1970-1974, high risk was found during 1995-2009. Compared with the birth cohort 1950–1954, the RRs increased in the birth cohorts of 1910 to 1940. The age groups exposed to air pollution had increased mortality rates for lung cancer.
Pou S, Osella A, Eynard A, et al. (2009) [71]	Colorectal cancer	1986–2006 Cordoba, Argentina	An overall decrease in age-standardized mortality rates for women, being more noticeable from 1996 onwards. Age-effect showed an important rise in both sexes, but more evident in males. Birth cohort and period effects reflected increasing and decreasing tendencies for men and women, respectively.

Huang Z, Zheng Y, Wen W, et al. (2016) [72]	Gynaecological cancers	1973-2012 Shanghai, China	Cervical cancer mortality decreased. However, an upward trend was apparent among women younger than 60 years old. Uterine cancer mortality decreased over time. Ovarian cancer mortality increased. Cohort effects were most evident for cervical cancer mortality, significant age, period, and cohort effects were found.
---	------------------------	------------------------------	---

Table 5 - Descriptive summary of the selected studies using Bayesian approach.

Author/publication year	Cancer type	Local and period	Main results
Cleires R, Martinez J, Escriba J, et al. (2010) [39]	Testicular cancer	1985-2004-2019 Spain	Decreasing rates in age groups 15-74 during 1985-2004. The age effect showed an exponential rising before the age of 30; after this age, there was a dramatic decrease. Cohort effect showed a decrease in risk from the 1935 birth cohort and a stabilization near to the 1965 birth cohort with a small rise for the youngest cohorts. The period effect witnessed a continuous decrease.
Eilstein D, Eshai K (2012) [73]	Lung and breast cancer	1977-2006-2021 France	Projections show an increase for lung cancer and decrease for breast cancer mortality rates, which are expected to be equal in 2012-2016.
Eilstein D, Uhry Z, Lim T, et al. (2008) [74]	Lung cancer	1978-2002-2012 France	Lung cancer mortality rate rose among females. For men, a slow increase was observed until 1988-1992, followed by a declining trend.
R. Clèries, J Ribes, L Esteban, J M Martinez, J M Borràs. (2006) [75]	Breast cancer	1997-2002-2016 Spain	Mortality rates increased during 1977-1991, followed by a significant fall after 1992. Cohorts born before 1952 showed a higher risk of death from breast cancer than those born after this year. Projections showed an increase in mortality among women older than 50 years in the period 2002-2016.
Liu S, Zhang F, Quan P, et al. (2012) [76]	Esophageal cancer	1988-2010 Linzhou City, China.	Age-adjusted rates for men and women decreased from 1988 to 2005. Risk increased from 30 years of age until old age. Period effects showed little variation in risk throughout 1988-2010. Cohort effect showed risk decreased substantially in later cohorts. Forecasting resulted in an increasing burden of mortality and a decreasing age-standardized mortality rate of esophageal cancer.

Uchida H, Kobayashi M, Hosobuchi A, et al. (2014) [77]	Cervical cancer	1975-2011-2031 Japan	The period effect was relatively limited, compared with the age and cohort effects. The age effect increased suddenly from 25-29 to 45-49 years of age and mildly increased after that. The cohort effect showed a steep decreasing slope for birth cohorts born from 1908-1940 and a subsequent sudden increase after 1945. The mortality rate projections indicated increasing trends from 40 to 74 years of age until the year 2031.
--	-----------------	-------------------------	---

REFERENCES

- [1]. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: 359–386.
- [2]. International Agency for Research on Cancer. All Cancers. GLOBOCAN. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>. Accessed: 2018.
- [3]. Zhang X, Zhang T, Young AA, Li X. Applications and Comparisons of Four Time Series Models in Epidemiological Surveillance Data. *PLoS ONE* 2014;9(2):1–16.
- [4]. Yang Y, Land KC. *Age-Period-Cohort Analysis: New Models, Methods, and Empirical Applications*. CRC Press. Taylor & Francis Group. Boca Raton. 2013. 355 p.
- [5]. Osmond C, Gardner M. Age, period and cohort models applied to cancer mortality rates. *Stat Med*. 1982;1:245–59.
- [6]. Yang Y, Fu WJ, Land KC. A Methodological Comparison of Age-Period-Cohort Models: The Intrinsic Estimator and Conventional Generalized Linear Models. *Sociol Methodol*. 2004;34(1):75–110.
- [7]. Carstensen B. Age-period-cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med*. 2007;26(15):3018–45.
- [8]. Holford TR. Approaches to fitting age-period-cohort models with unequal intervals. *Stat Med*. 2006;(25) 977–93.
- [9]. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8:19–32.
- [10]. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: Advancing the methodology. *Implement Sci*. 2010;5(69):1–9.
- [11]. Anaby D, Hand C, Bradley L, DiRezze B, Forhan M, DiGiacomo A. The effect of the environment on participation of children and youth with disabilities: a scoping review. *Disabil Rehabil*. 2013;35(19):1589–98.
- [12]. Ridde V, Morestin F. A scoping review of the literature on the abolition of user fees in health care services in Africa. *Health Policy Plann*. 2011;26:1–11.
- [13]. Denning D, Pleuvry A, Cole D. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *B World Health Organ*. 2011;89:864–72.
- [14]. Victoor A, Delnoji D, Friele R, Redemakers J. Determinants of patient choice of healthcare providers: A scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:1–16.
- [15]. O'Flaherty J, Phillips C. The use of flipped classrooms in higher education: A scoping review. *Internet High Educ*. 2015;25:85–95.
- [16]. Singh A, Harford J, Schuch HS, Watt RG, Peres MA. Theoretical basis and explanation for the relationship between area-level social inequalities and population oral health outcomes - A scoping review. *SSM - Population Health*. 2016;2:451–62.
- [17]. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics*. 1983;39(2):311–24.

- [18]. Yang Y, Land K. The Statistical Properties of the Intrinsic Estimator for Age-Period-Cohort Analysis. *Sociol Methodol*. 2013.
- [19]. Yang Y, Fu WJ, Schulhofer-wohl S, Land KC. The Intrinsic Estimator for Age-Period-Cohort Analysis : What It Is and How to Use It. *Am J Sociol*. 2008;113(6):1697–736.
- [20]. Berzuini C. Bayesian analysis of survival on multiple time. *Stat Med*. 1994;13:823–38.
- [21]. Lee L, Huang H, Huang K, Chen C, Lee W. Age-Period-Cohort Analysis of Hepatocellular Carcinoma Mortality in Taiwan, 1976 – 2005. *Ann Epidemiol* 2008;19(5):323–8.
- [22]. Lee W, Lin RS. Autoregressive age-period-cohort models. *Stat Med*. 1996;15(1):273–81.
- [23]. Guo P, Li K. Trends in esophageal cancer mortality in China during 1987 – 2009 : Age , period and birth cohort analyzes. *Cancer epidemiol*. 2012;36:99–105.
- [24]. Johansen D, Grønbaek M, Overvad K, Schnohr P, Kragh P. Generalized Additive Models applied to analysis of the relation between amount and type of alcohol and all-cause mortality. *Eur J Epidemiol*. 2005;20:29–36.
- [25]. Gasparini B, Valadão M, Miranda-Filho A, Passos da Silva CMF. Análise do efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer colorretal no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, no período 1980 a 2014. *Cad Saúde Pública*. 2018;34(3):1–12.
- [26]. Meira KC, Silva GA e, Silva CMFP da, Valente JG. Efeito idade-período-coorte na mortalidade por cancer do colo uterino. *Rev Saude Públ*. 2013;47(2):274–82.
- [27]. Braga SFM, Carvalho de Souza M, Cherchiglia ML. Time trends for prostate cancer mortality in Brazil and its geographic regions : An age – period – cohort analysis. *Cancer Epidemiol*.2017;50:53–9.
- [28]. Souza MC De, Vasconcelos AGG, Cruz OG. Trends in lung cancer mortality in Brazil from the 1980s into the early 21st century: age-period-cohort analysis. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(1):21–30.
- [29]. Miranda Filho AL, Koifman RJ, Koifman S, Monteiro GTR. Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro , Brazil : a population-based , age-period-cohort study , 1996 – 2010. *BMC Cancer*. 2014;14(1):1–9.
- [30]. Giusti ACB, Salvador PTC, Santos J, Meira KC, Camacho AR, Guimarães RM, Souza D. Trends and predictions for gastric cancer mortality in Brazil. *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6527–38.
- [31]. Meira KC, Guimarães RM, Cabrelli R, Dos Santos J, Cabrelli R. Análise de efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer de mama no Brasil e regiões. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;37(6):402–8.
- [32]. Li C, Yu C, Wang P. An age-period-cohort analysis of female breast cancer mortality from 1990 – 2009 in China. *Int J Equity Health*. 2015;14:76; 1–7.
- [33]. Masters RK, Powers DA, Hummer R, Beck A, Lin S-F, Finch B. Fitting Age-Period-Cohort Models Using the Intrinsic Estimator: Assumptions and Misapplications. *Demography*. 2018;53(4):1253–9.
- [34]. Chang C-K, Yu H-J, Chan K-W, Lai M-K. Secular trend and age-period-cohort analysis of prostate cancer mortality in Taiwan. *J Urology*. 1997;158:1845–8.

- [35]. López-Abente G, Pollán M, Jiménez M. Female mortality trends in Spain due to tumors associated with tobacco smoking. *Cancer Causes Control*. 1993;4:539–45.
- [36]. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Negri E, Vecchia C La. Relation between mortality trends of cardiovascular diseases and selected cancers in the European Union, in 1970 e 2017. Focus on cohort and period effects. *Eur J Cancer*. 2018;103:341–55.
- [37]. Decarli A, La Vecchia C. Age, period and cohort models: review of knowledge and implementation in GLIM. *Statistica Applicata*. 1987;20(4):397–409.
- [38]. Chien C, Chen TH. A Bayesian Model for Age , Period , and Cohort Effects on Mortality Trends for Lung Cancer, in Association with Gender-Specific Incidence and Case-Fatality Rates. *J Thorac Oncol*. 2009;4(2):167–71.
- [39]. Clèries R, Martínez JM, Escribà JM, Esteban L, Pareja L, Borràs JM, Ribes J. Monitoring the decreasing trend of testicular cancer mortality in Spain during 2005 – 2019 through a Bayesian approach. *Cancer Epidemiol*. 2010;34:244–56.
- [40]. Baker A, Bray I. Bayesian Projections : What Are the Effects of Excluding Data from Younger Age Groups? *Am J Epidemiology*. 2005;162(8):798–805.
- [41]. Smith TR, Wakefield J. A Review and Comparison of Age – Period – Cohort Models for Cancer Incidence. *Stat Sci*. 2016;31(4):591–610.
- [42]. Robertson C, Gandini S, Boyle P. Age-Period-Cohort Models : A Comparative Study of Available Methodologies. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(6):569–83.
- [43]. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18:143; 1–7.
- [44]. Franco-Marina F, Lazcano-ponce E, López-carrillo L. Breast cancer mortality in Mexico. An age-period-cohort analysis. *Salud Pública México*. 2009;51(2):157–64.
- [45]. Lopez-Abente G, Pollán M, VErgara A, Moreno C, Moreo P, Ardanaz E, Aragonés N. Age-Period-Cohort Modeling of Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Spain. *Cancer Epide Biomar*. 1997;6:999–1005.
- [46]. Meira KC, Guimarães RM, Dos Santos J, Cabrelli R. Análise do efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer de mama no Brasil e regiões *Rev Panam Salud Publica*. 2015;37(6):402–8.
- [47]. Ilic M, Ilic I. Colorectal cancer mortality trends in Serbia during 1991 – 2010 : an age - period - cohort analysis and a joinpoint regression analysis. *Chin J Cancer*. 2016;35:55;1–10.
- [48]. Choi Y, Kim Y, Park SK, Shin H, Yoo K. Age-Period-Cohort Analysis of Female Breast Cancer Mortality in Korea. *Cancer Res Treat*. 2016;48(1):11–9.
- [49]. Takahashi H, Okada M, Kano K. Age-Period-Cohort Analysis of Lung Cancer Mortality in Japan. *J Epidemiol*. 2001;11:151–9.
- [50]. Pollán M, López-Abente G, Ruiz-tovar M, Martínez de Aragón M. Childhood and Adolescent Cancer in Spain: Mortality Time Trends 1956-1990. *Eur J Cancer*. 1995;31(11):1811–21.
- [51]. Sonnenberg A. Effects of Birth Cohort on Long-Term Trends in Mortality From Colorectal. *Clin Gastroenterol H*. 2012;10(12):1389–94.

- [52]. Li C, Hu S, Yu C. All-Cause and Cancer Mortality Trends in Macheng , China (1984 – 2013): An Age-Period-Cohort Analysis. *Int J Env Res Pub He*. 2018;15:2068.
- [53]. Wang P, Xu C, Yu C. Age-period-cohort analysis on the cancer mortality in rural China: 1990 – 2010. *Int J Equity Health*. 2014;1–12.
- [54]. Sun Y, Wang Y, Li M, Cheng K, Zhao X. Long-term trends of liver cancer mortality by gender in urban and rural areas in China: an age-period-cohort analysis. *BMJ Open*. 2018;1–8.
- [55]. Jee Y, Oh C, Shin A. Recent Decrease in Colorectal Cancer Mortality Rate is Affected by Birth Cohort in Korea. *Asian Pac J Cancer P*. 2015;16:3951–5.
- [56]. Liu X, Yu C, Bi Y, Zhang Z. Trends and age-period-cohort effect on incidence and mortality of prostate cancer from 1990 to 2017 in China. *Public Health*. 2019;172:70–80.
- [57]. Liu X, Jiang J, Yu C, Wang Y, Sun Y, Tang J, Chen T, Bi Y, Liu Y, Zhang Z. Secular trends in incidence and mortality of bladder cancer in China, 1990 – 2017 : A joinpoint and age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol*. 2019;61:95–103.
- [58]. Yang Y, Cheng Z, Jia X, Shi N, Xia Z, Zhang W, Shi X. Mortality trends of bladder cancer in China from 1991 to 2015: an age-period-cohort analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3043–51.
- [59]. Li Y, Li X, Yan H, Li S-Y. Analysis of leukemia mortality in China from 1991 to 2015 with age-period-cohort model. *Chin J Cancer prev treat*. 2019;26(5):285–9.
- [60]. Shao H-Y, Peng M-J, Chen G, Yan H, Li S-Y. Age-period-cohort modeling study on the mortality of hepatic carcinoma from 1991 to 2011. *Chin J Cancer prev treat*. 2016;23(22):1465–9.
- [61]. Cayuela A, Rodríguez-Dominguez S, López-Campos J, Vigil E. Age-period-cohort analysis of lung cancer mortality rates in Andalusia , 1975 — 2004. *Lung Cancer*. 2007;57:261–5.
- [62]. Wang PD, Lin RS. Age-period-cohort analysis of cervical cancer mortality in Taiwan, 1974-1992. *Acta Obstet Gyn Scan*. 1997;76:679–702.
- [63]. Ruiz-tovar M, Pedro-cuesta J De, Pollán-Santamaría M, Lopez-Abente G. Time-trend analysis of mortality from malignant tumors of the nervous system in Spain, 1952-1986. *J Neurol Sci*. 1995;131:15–20.
- [64]. La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A, Boyle P. Cancer mortality in Europe: Effects of age, cohort of birth and period of death. *Eur J Cancer*. 1998;34(1):118–41.
- [65]. Negri E, La Vecchia C, Levi F, Randriamiharisoa A, Decarli A, Boyle P. The application of age, period and cohort models to predict Swiss cancer mortality. *J Cancer Res Clin*. 1990;116(2):207–14.
- [66]. Evstifeeva T, Macfarlane GJ, Robertson C. Trends in cancer mortality in central European countries The effect of age, birth cohort and time-period. *Eur J Public Health*. 1997;2:169–76.
- [67]. Su S, Huang J, Jian Z. Mortality of colorectal cancer in Taiwan, 1971 – 2010 : temporal changes and age – period – cohort analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2012;1665–72.

- [68]. Su S, Huang J, Ho C, Liaw Y. Evidence for cervical cancer mortality with screening program in Taiwan , 1981 – 2010 : age-period-cohort model. *BMC Public Health*. 2013;13(1):1.
- [69]. Niclis C, Pou SA, Bengió RH, Osella AR, Diaz M del P. Prostate cancer mortality trends in Argentina 1986-2006 : an age-period-cohort and joinpoint analysis. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(1):123–30.
- [70]. Li H, Li Q Da, Wang MS, Li FJ, Li QH, Ma XJ, Wang D. Smoking and air pollution exposure and lung cancer mortality in Zhaoyuan County. *Int J Hyg Envir Heal*. 2013;216:63–70.
- [71]. Pou SA, Osella AR, Eynard AR, Niclis C, Diaz M del P. Colorectal cancer mortality trends in Cordoba, Argentina. *Cancer Epidemiol*. 2009;33:406–12.
- [72]. Huang Z, Zheng Y, Wen W, Wu C, Bao P, Wang C, Zhong W, Gao Y, Jin F, Xiang Y, Shu X, Beeghly-Fadiel A. Incidence and mortality of gynaecological cancers: Secular trends in urban Shanghai, China over 40 years. *Eur J Cancer*. 2016;63:1–10.
- [73]. Eilstein D, Eshai K. Lung and breast cancer mortality among women in France : Future trends. *Cancer Epidemiol*. 2012;36:e341–8.
- [74]. Eilstein D, Uhry Z, Lim T, Bloch J. Lung cancer mortality in France Trend analysis and projection between 1975 and 2012 , using a Bayesian age-period-cohort model. *Lung Cancer*. 2008;59:282–90.
- [75]. Clèries R, Ribes J, Esteban L, Martinez JM, Borra JM. Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977 – 2001 and Bayesian approach for projections during 2002 – 2016. *Ann Oncol*. 2006;17:1783–91.
- [76]. Liu S, Zhang F, Quan P, Lu J, Liu Z, Sun X. Time Trends of Esophageal Cancer Mortality in Linzhou City During the Period 1988-2010 and a Bayesian Approach Projection for 2020. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:4501–4.
- [77]. Uchida H, Kobayashi M, Hosobuchi A, Ohta A, Ohtake K, Yamaki T, Uchida M, Odagiri Y, Natsume H, Kobayashi J.. Age, Period and Birth Cohort-Specific Effects on Cervical Cancer Mortality Rates in Japanese Women and Projections for Mortality Rates over 20-Year Period (2012 – 2031). *Jpn J hyg*. 2014;215–24.

APPENDIX A – Search strategy

Pubmed/Medline

((("age effect"[All Fields] AND "period effect"[All Fields]) AND "cohort effect"[All Fields]) AND (("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields]))) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms])

Web of Science

ALL=("age effect" AND "cohort effect" AND "period effect") AND (cancer OR neoplasms) AND mortality)

Scopus

TITLE-ABS-KEY (((("age effect") AND "period effect") AND "cohort effect") AND (cancer OR neoplasms)) AND mortality)

ScienceDirect

("age effect" AND "cohort effect" AND "period effect") AND (cancer OR neoplasms) AND mortality)

EMBASE

'age effect' AND 'period effect' AND ('cohort effect'/exp OR 'cohort effect') AND ('cancer'/exp OR cancer OR 'neoplasms'/exp OR neoplasms) AND ('mortality'/exp OR mortality)

5.2 ARTIGO 2

MORTALIDADE POR CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE: EFEITO IDADE-PERÍODO-COORTE. BRASIL, 1983-2017.

MORTALITY DUE TO ORAL AND OROPHARYNGEAL CANCER: AGE-PERIOD-COHORT EFFECT. BRAZIL, 1983-2017

Título resumido: Efeito APC no câncer de boca e orofaringe no Brasil.

Autores:

Lillia Magali Estrada Perea – Programa de pós-graduação em saúde coletiva.

Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

Email: estradaperea.magali@gmail.com

José Leopoldo Ferreira Antunes – Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública.

Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Email: leopoldo@usp.br

Marco Aurélio Peres - National Dental Research Institute Singapore, National Dental Centre Singapore, Singapore; Oral Health ACP, Health Services and Systems Research Programme, Duke-NUS Medical School, Singapore.

Email: marco.a.d.a.peres@ndcs.com.sg

RESUMO

Objetivo: Estimar o efeito da idade, período e coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Brasil e macrorregiões. *Métodos:* Foram analisados os óbitos por câncer de boca e orofaringe de 1983 a 2017. Foi utilizado um modelo de regressão de Poisson, utilizando funções estimáveis propostas por Holford. *Resultados:* No período de 1983 a 2017, foram registrados no Brasil 142.634 óbitos por câncer de boca e orofaringe, 81% no sexo masculino, sendo que as regiões Sul (S) e Sudeste (SE) apresentaram as taxas mais altas. Os maiores efeitos de período foram observados em 2003-2007 na mortalidade masculina das Regiões Sudeste SE (Risco Relativo-RR= 1,19 IC95% 1,16 - 1,22,) Sul (S) (RR= 1,23 IC95% 1,18 - 1,28) e Centro-Oeste (CO) (RR= 1,29 IC95% 1,18 - 1,41). Nas regiões Norte (N), Nordeste (NE) e CO foi observado aumento do risco na mortalidade nas coortes masculinas mais recentes. Na região N o maior risco identificado foi para os homens nascidos entre 1973 e 1977 (RR=4,16 IC95%=2,03-8,51) no NE o maior risco foi para os homens nascidos em 1990 (RR=8,82 IC95% =5,10-15,24) e no CO para as mulheres que nasceram entre 1973 e 1977 (RR=2,91 IC95% =1,27-6,64). Nas regiões SE e S as coortes mais recentes apresentaram taxas de mortalidade mais baixas, sendo que o menor risco na Região SE foi observado na coorte masculina nascida entre 1978 e 1982 (RR=0,40 IC95% =0,33-0,49) e na região S, foi aquela nascida entre 1983 e 1987 (RR=0,17 IC95% =0,07-0,38). *Conclusões:* A idade teve efeito significativo na mortalidade por câncer de boca e orofaringe em todas as regiões. Nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, foi observado aumento do risco nas coortes mais recentes, enquanto que nas regiões S e SE estas coortes apresentaram risco menor quando comparadas às coortes mais antigas.

Palavras-chave: Efeito idade, Efeito período, Efeito de coortes, Câncer, Mortalidade.

ABSTRACT

Objective: To estimate the effect of age, period and cohort on mortality from oral and oropharyngeal cancer in Brazil and macro-regions. *Methods:* Deaths from 1983 to 2017 were analyzed. A Poisson regression model and estimated functions proposed by Holford were used. *Results:* In the period from 1983 to 2017, 142,634 deaths due to oral and oropharyngeal cancer were registered in Brazil, 81% in males, with the South (S) and Southeast (SE) regions presenting the highest rates. The greatest period effects were observed in 2003-2007 in male mortality in SE (Relative Risk-RR = 1.19 95% CI 1.16 - 1.22,) S (RR = 1.23 95% CI 1.18 - 1.28) and Center-West (CO) (RR = 1.29 95% CI 1.18 - 1.41). In the North (N), Northeast (NE) and CO regions, an increased risk of mortality was observed in the more recent male cohorts. In region N, the greatest risk identified was for men born between 1973 and 1977 (RR = 4.16 CI95% = 2.03-8.51) in NE the greatest risk was for men born in 1990 (RR = 8, 82 95% CI = 5.10-15.24) and in the CO for women born between 1973 and 1977 (RR = 2.91 95% CI = 1.27-6.64). In the SE and S regions, the most recent cohorts had lower mortality rates, with the lowest risk in the SE region being observed in the male cohort born between 1978 and 1982 (RR = 0.40 CI 95% = 0.33-0.49) and in region S, it was that born between 1983 and 1987 (RR = 0.17 95% CI = 0.07-0.38). *Conclusions:* Age had a significant effect in all regions. In the North, Northeast and Midwest regions, there was an increased risk in the most recent cohorts, while in the S and SE regions these cohorts had a lower risk.

Key-words: Age effect, Period effect, Cohort effect, Cancer, Mortality.

INTRODUÇÃO

Como resultado do envelhecimento populacional que caracteriza a transição demográfica, o Brasil tem experimentado uma mudança no perfil de morbimortalidade, principalmente pelo aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).¹ Dentro deste grupo de doenças, o câncer foi responsável por 56,9% das mortes no Brasil no ano de 2017, só na faixa etária de 30 a 69 anos.² O crescimento observado no gasto em saúde com as neoplasias nas últimas décadas é um efeito decorrente da composição etária da população.¹

Dentre as neoplasias, o câncer de boca e orofaringe é considerado um problema da saúde pública sendo que Brasil é país com as maiores taxas de mortalidade por este tipo de câncer na América Latina³. Uma maior incidência, assim como tendências de aumento da mesma durante 1983 até 2002 têm sido observados predominantemente em países de alta renda.⁴

A apesar do progresso na investigação e terapia a sobrevida de 5 e 10 anos dos pacientes diagnosticados com câncer de boca e orofaringe não melhorou significativamente nos últimos anos, representando um desafio contínuo.⁵ O câncer de boca em 2018 teve a maior incidência entre todos os cânceres na Melanésia e no sul da Ásia entre os homens, e é a principal causa de mortalidade relacionada ao câncer entre homens na Índia e Sri Lanka. Nos países de baixo Índice de Desenvolvimento Humano, o câncer de boca é o quarto tipo de câncer no sexo masculino.^{6,7}

A análise de indicadores através do tempo é útil na medida que fornece informação sobre fatores que afetam diferentemente os grupos populacionais. Para lidar com dados ou observações ordenadas ao longo de uma dimensão de tempo é necessário analisar e interpretar as contribuições de três fenômenos chave neste tipo de processos: o efeito da idade, os efeitos de período e os efeitos de diferenças no ano de nascimento também chamados efeitos de coorte, através de um estudo sistemático dos dados denominado análise de idade-período-coorte (APC)⁸

Estudos analisando o comportamento histórico da mortalidade por câncer de boca e faringe geralmente são limitados à análise da série histórica das taxas padronizadas, indicadores úteis para mensurar o efeito da idade e do período. No

entanto, a análise da série histórica das taxas deixa de lado o possível efeito da coorte de nascimento no comportamento das doenças crônicas.

O presente estudo tem como objetivo estimar pela primeira vez os efeitos da idade, período e coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e orofaringe nas macrorregiões do Brasil.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo ecológico da distribuição temporal da mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Brasil e suas macrorregiões, de 1983 a 2017, usando o modelo idade-período-coorte (APC). A população de estudo foram os óbitos com idade a partir de 25 anos, uma vez que os casos de câncer de boca e orofaringe na população menor de 25 anos são raros (<2% do total de casos). A primeira coorte analisada foi aquela nascida entre 1903 – 1907.

Os dados de mortalidade foram obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/DATASUS).⁹ Foram incluídos os óbitos por câncer de boca e orofaringe (140, 141, 143-146, 149 da CID 9ª Revisão e C00-C06, C09, C10, C14 da CID 10ª Revisão), segundo a tabela de correspondências proposta por Fritz et al¹⁰. Dados populacionais também foram obtidos no DATASUS, com base nos censos de 1980, 1991, 2000 e 2010. As projeções para as populações dos anos intercensitários foram as estimadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹¹ Os dados do SIM são catalogados como dados secundários, nos quais não há identificação do nome dos pacientes, pelo tanto não implicam risco para os sujeitos de pesquisa, suas informações ou seus familiares.

Estudos utilizando dados secundários podem ser afetados pela subnotificação no registro das informações. Para minimizar este problema, foi realizada a redistribuição dos óbitos por causas mal definidas (códigos 780-799 da CID-9 e R00-R99 na CID-10), proporcionalmente aos casos de câncer de boca e orofaringe em cada ano, sexo e faixa etária¹². As faixas etárias utilizadas foram agrupadas em intervalos de 5 anos. Para análise do modelo APC, os períodos foram agrupados em intervalos de cinco anos, totalizando sete períodos.

Para análise Idade-Período-Coorte, (APC) foi utilizado modelo de regressão de Poisson. Este modelo assume que o número esperado de óbitos segue uma distribuição de Poisson e pode ser expresso como uma regressão log-linear como observado na equação [1]:

$$\log (E_{ij}) = \log (P_{ij}) + \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \varepsilon_{ij} \quad [1]$$

Onde (E_{ij}) denota o número esperado de óbitos no grupo (i, j) e o log de (P_{ij}) é a exposição ou tempo em que cada indivíduo esteve exposto ao risco também chamada de “offset”, μ representa o intercepto, α_i representa o efeito do grupo idade i , β_j representa o efeito do período j e γ_k o efeito da coorte k . O termo ε_{ij} é relativo ao erro aleatório para a idade i e período j .¹³

A principal dificuldade no ajuste de um modelo envolvendo idade, período e coorte é a relação linear entre eles o que é conhecido como problema de não identificabilidade. Não há consenso quanto à melhor metodologia para resolver tal problema. Este estudo optou por estimar os parâmetros do efeito APC utilizando desvios, curvaturas e *drift*, método proposto por Holford¹⁴, que se mostrou como sendo o método mais amplamente usado e aceito na literatura sobre mortalidade por câncer. O método proposto por Holford sugere limitar a análise dos efeitos a suas combinações lineares e curvaturas. A tendência linear dos efeitos é dividida em um primer efeito linear associado à idade e um segundo efeito chamado *drift*, o efeito linear do período e da coorte.

A medida de associação gerada pelo modelo APC é o risco relativo (RR) de cada período com referência ao período 1983-1987 e o RR de cada coorte com referência a coorte nascida entre 1903 e 1907. Optou-se pelo primeiro período e a primeira coorte como referência para assim ter uma visão do comportamento da doença a partir das datas iniciais do estudo. A estatística *deviance* foi utilizada para avaliar o ajuste do modelo. A contribuição dos efeitos foi avaliada pela comparação da deviance do modelo estimado com o efeito específico em relação ao modelo completo (idade-período-coorte). Os valores estatisticamente significativos foram determinados através de análise dos intervalos de confiança de 95%. As análises foram realizadas com a biblioteca Epi do software livre R (R Fundação para Estatística Computacional, Viena, Austria: <http://www.r-project.com>)

RESULTADOS

No período de 1983 a 2017, foram registrados no Brasil 142.634 óbitos por câncer de boca e orofaringe, sendo que 139.924 (98.1%) tinham 25 anos ou mais. Dentre estes óbitos com idade superior a 25 anos, 81% ocorreram em homens. As taxas de mortalidade para o sexo masculino foram, em média, 5 vezes maiores do que as taxas femininas. A região Sudeste apresentou taxas 2 vezes mais altas do que a região com as menores taxas, a região Nordeste.

Como pode ser observado na Tabela 1, o modelo APC apresentou o melhor ajuste quando comparado aos outros modelos (Idade, Idade-drift, Idade-Coorte, Idade-Período).

Tabela 1 - Ajustes para os modelos do efeito APC para a mortalidade por câncer de boca e orofaringe no período de 1983 a 2017 no Brasil, segundo sexo e regiões.

Norte						
Masculino				Feminino		
Modelo	Graus de Liberdade	Deviance	p-valor	Graus de Liberdade	Deviance	p-valor
Idade	72	136.56		72	109.97	
Idade-drift	71	95.43	<0.001	71	109.97	0.994
Idade-Coorte	55	74.57	0.184	55	90.27	0.234
Idade-Período-Coorte	50	59.67	0.010	50	75.24	0.010
Idade-Período	66	81.29	0.156	66	97.10	0.147
Idade-drift	71	95.43	0.014	71	109.97	0.024

Nordeste						
Masculino				Feminino		
Modelo	Graus de Liberdade	Deviance	p-valor	Graus de Liberdade	Deviance	p-valor
Idade	72	1408.09		72	359.20	
Idade-drift	71	265.50	<0.001	71	180.35	<0.001
Idade-Coorte	55	171.60	<0.001	55	125.04	<0.001
Idade-Período-Coorte	50	64.02	<0.001	50	67.65	<0.001
Idade-Período	66	118.25	<0.001	66	97.01	0.021
Idade-drift	71	265.50	<0.001	71	180.35	<0.001

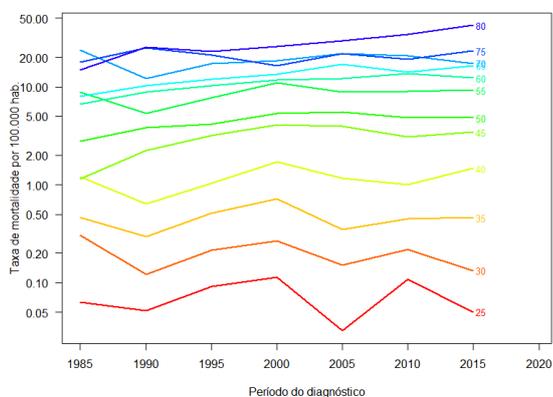
Sudeste						
Masculino				Feminino		
Modelo	Graus de Liberdade	Deviance	p-valor	Graus de Liberdade	Deviance	p-valor
Idade	72	1105.14		72	204.61	
Idade- <i>drift</i>	71	847.40	<0.001	71	135.36	<0.001
Idade-Coorte	55	380.05	<0.001	55	77.68	<0.001
Idade-Período-Coorte	50	78.11	<0.001	50	47.25	<0.001
Idade-Período	66	397.09	<0.001	66	91.98	<0.001
Idade- <i>drift</i>	71	847.40	<0.001	71	135.36	<0.001

Sul						
Masculino				Feminino		
Modelo	Graus de Liberdade	Deviance	p-valor	Graus de Liberdade	Deviance	p-valor
Idade	72	319.87		72	84.11	
Idade- <i>drift</i>	71	274.06	<0.001	71	70.21	<0.001
Idade-Coorte	55	193.57	<0.001	55	55.12	0.518
Idade-Período-Coorte	50	64.10	<0.001	50	42.33	0.025
Idade-Período	66	123.85	<0.001	66	56.60	0.578
Idade- <i>drift</i>	71	274.06	<0.001	71	70.21	0.018

Centro-Oeste						
Masculino				Feminino		
Modelo	Graus de Liberdade	Deviance	p-valor	Graus de Liberdade	Deviance	p-valor
Idade	72	273.92		72	120.48	
Idade- <i>drift</i>	71	161.83	<0.001	71	116.45	0.044
Idade-Coorte	55	117.21	<0.001	55	99.98	0.420
Idade-Período-Coorte	50	55.05	<0.001	50	66.85	<0.001
Idade-Período	66	105.46	<0.001	66	84.37	0.352
Idade- <i>drift</i>	71	161.83	<0.001	71	116.45	<0.001

Na Figura 1 é possível observar o comportamento das taxas de mortalidade dentro de cada faixa etária, através dos diferentes períodos analisados. É evidente o efeito da idade na mortalidade por câncer de boca e orofaringe em todas as regiões uma vez que faixas etárias mais velhas tem sempre as taxas mais altas. O paralelismo observado entre as linhas das diferentes faixas etárias é evidência da ausência de forte efeito de período, o que também foi observado nos efeitos obtidos pelo modelo APC. Nas linhas inferiores, correspondentes às taxas de mortalidade para as faixas etárias mais jovens, é possível perceber a instabilidade das taxas devido ao pouco número de casos nesses grupos.

Masculino



Feminino

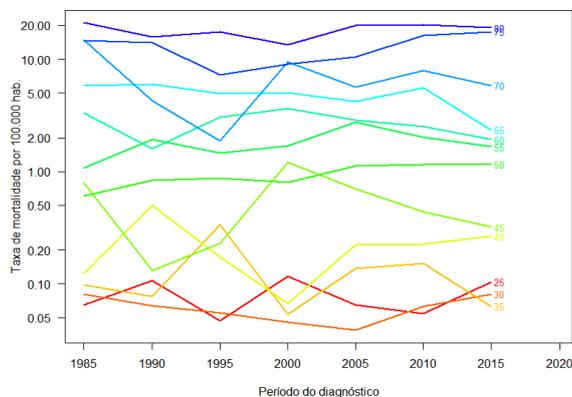
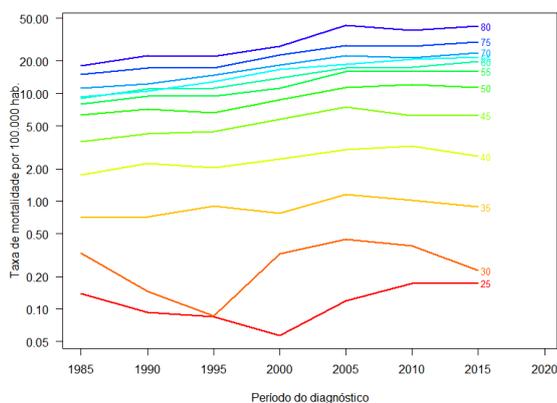


Figura 1A – Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por período conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo. Região Norte, Brasil. 1983-2017.

Masculino



Feminino

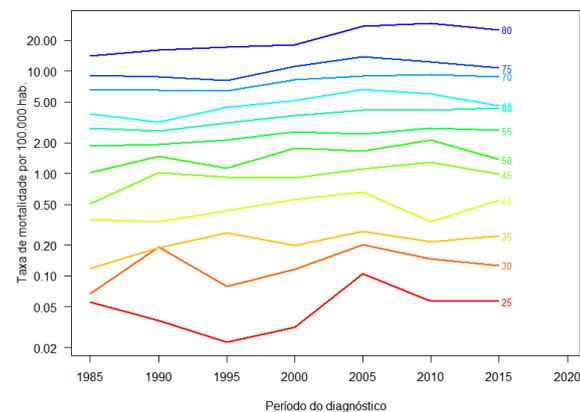


Figura 1B – Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por período conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo. Região Nordeste, Brasil. 1983-2017.

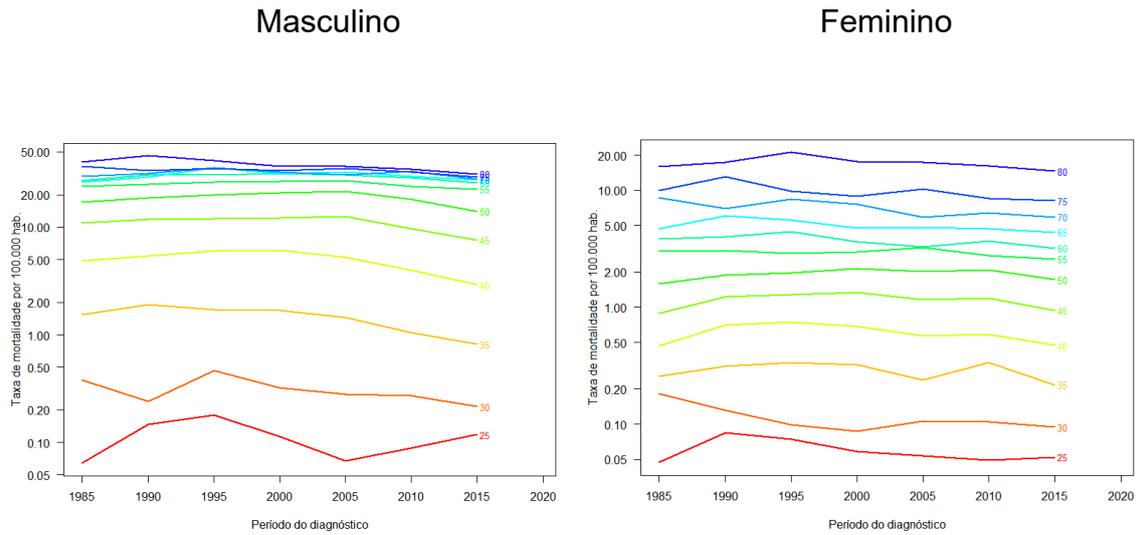


Figura 1C – Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por período conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo. Região Sudeste, Brasil. 1983-2017.

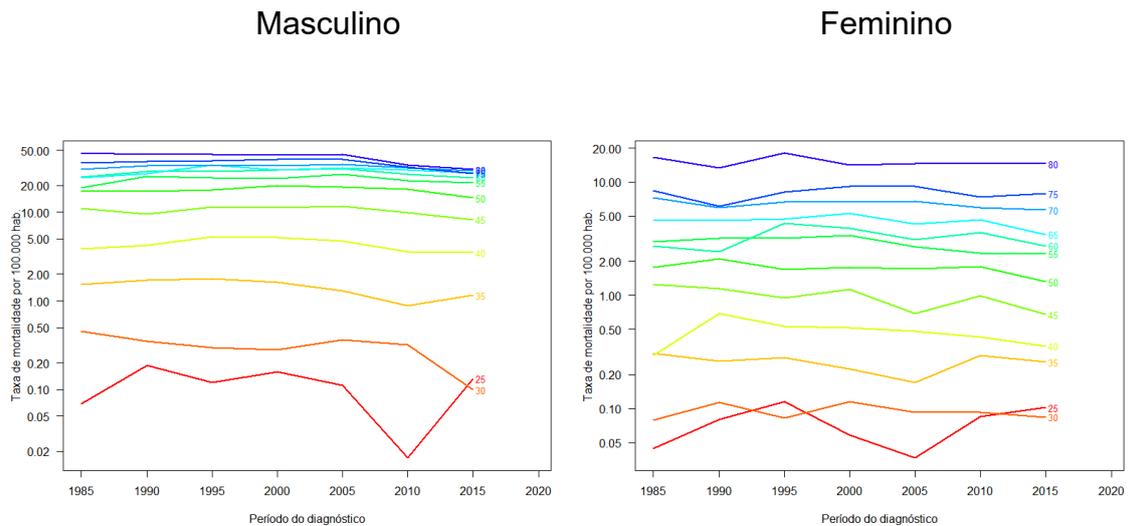
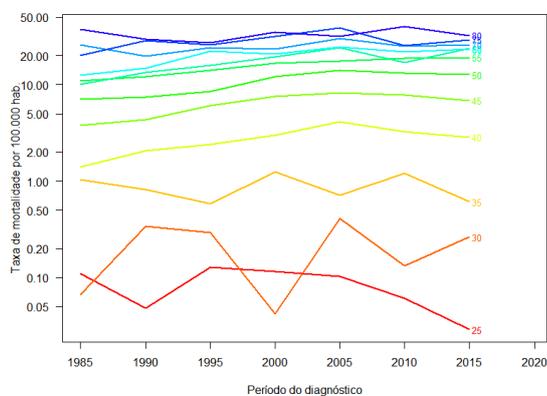


Figura 1D – Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por período conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo. Região Sul, Brasil. 1983-2017.

Masculino



Feminino

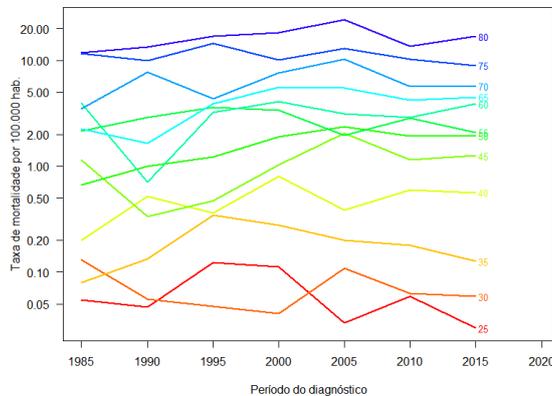


Figura 1E – Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por período conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo. Região Centro-Oeste, Brasil. 1983-2017.

Figura 1 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por período conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo e região. Brasil 1983-2017.

Já a Figura 2, mostra as taxas de mortalidade dentro de cada faixa etária, mas desta vez segundo as coortes analisadas. Nas regiões Norte (Figura 2A) Nordeste (Figura 2B) e Centro-Oeste (Figura 2E) é possível observar inclinação positiva das linhas correspondentes a cada faixa etária, o que indica aumento das taxas para as coortes mais novas. De forma inversa, nas regiões Sudeste (Figura 2C) e Sul (Figura 2D) esta inclinação é negativa. Este resultado, no que tange às coortes, também foi encontrado nos efeitos obtidos pelo modelo APC. Mais uma vez, as linhas inferiores mostram instabilidade das taxas devido ao pouco número de casos nesses grupos.

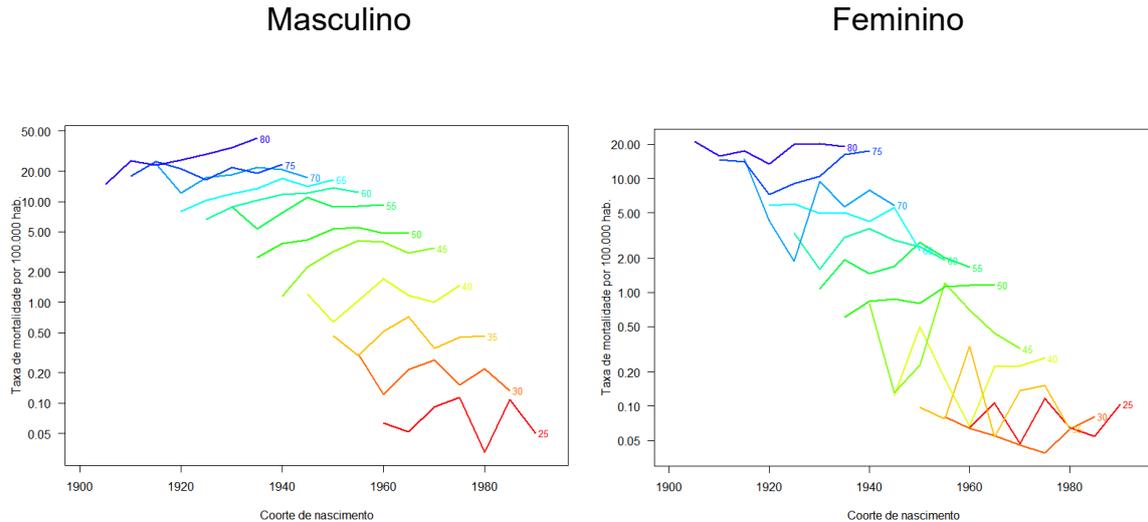


Figura 2A – Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por coorte conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo. Região Norte, Brasil 1983-2017.

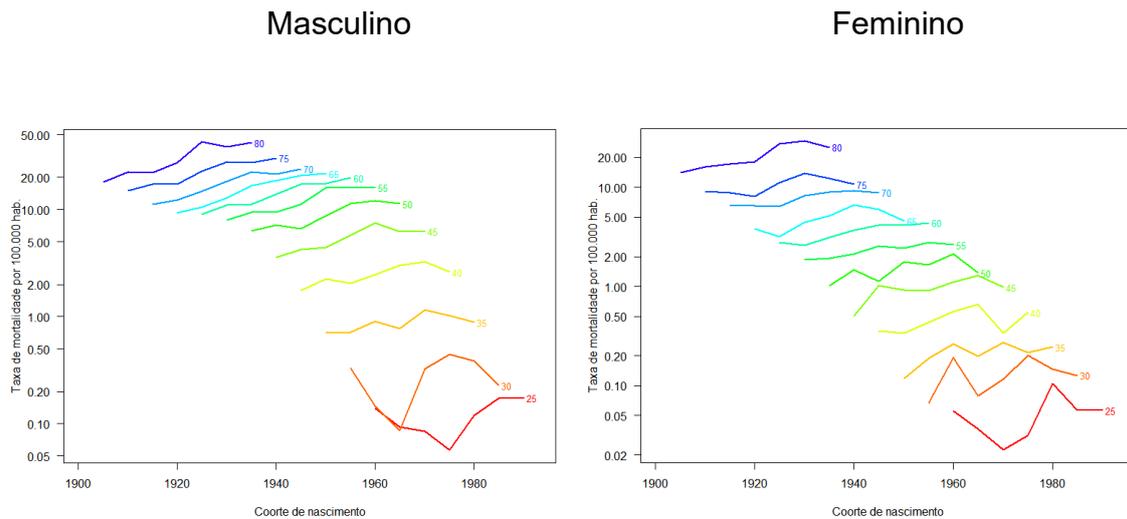
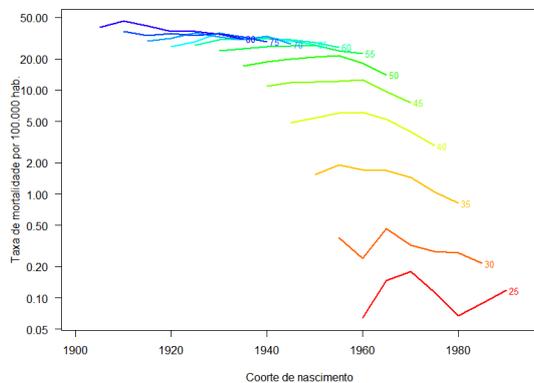


Figura 2B – Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por coorte conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo. Região Nordeste, Brasil 1983-2017.

Masculino



Feminino

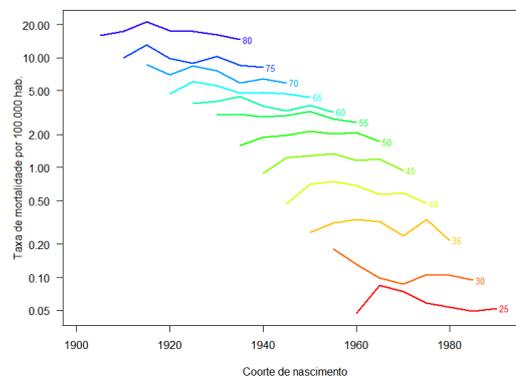
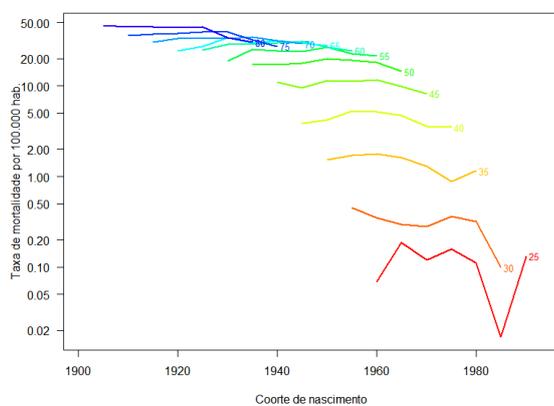


Figura 2C – Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por coorte conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo. Região Sudeste, Brasil 1983-2017.

Masculino



Feminino

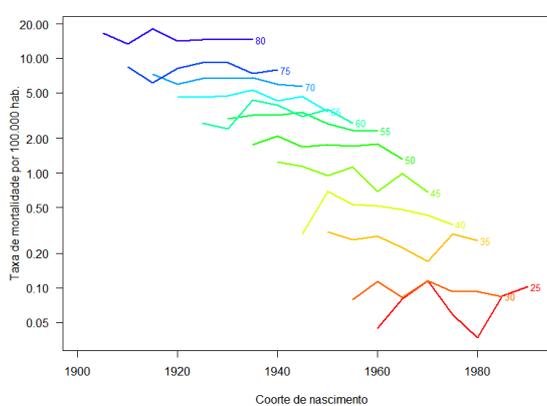


Figura 2D – Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por coorte conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo. Região Sul, Brasil 1983-2017.

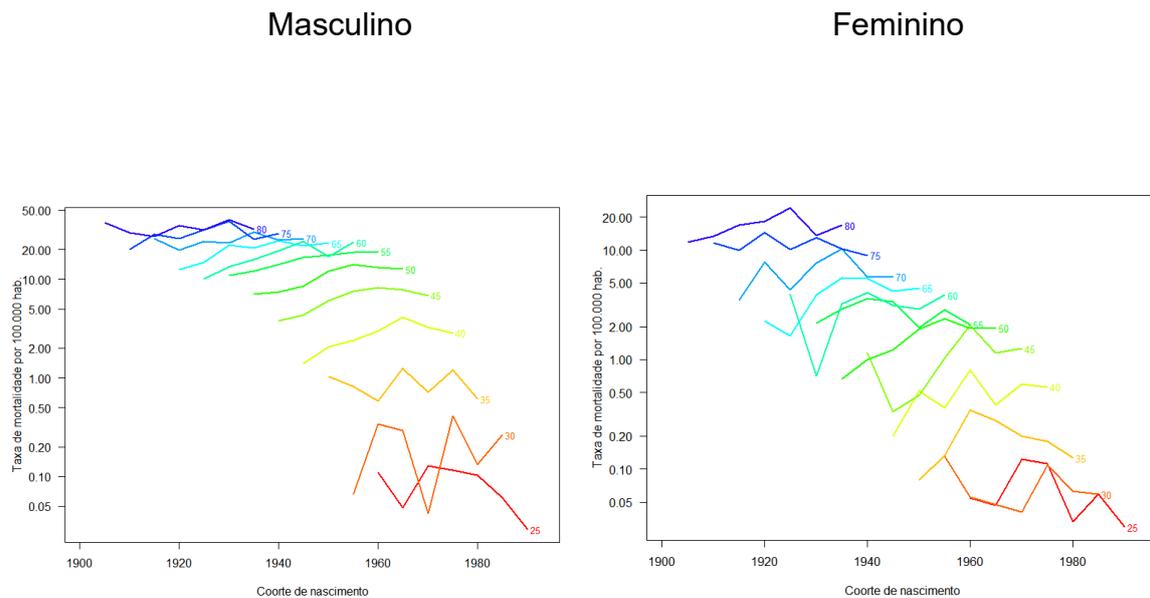


Figura 2E – Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por coorte conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo. Região Centro-Oeste, Brasil 1983-2017.

Figura 2 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe por coorte conectadas dentro de cada faixa etária, segundo sexo e região. Brasil 1983-2017.

Nos resultados obtidos pelo modelo APC foi possível observar que a idade é o efeito que mais influencia as taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe. Nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste foi observado aumento significativo da mortalidade a partir de idades mais avançadas (entre 45 para homens e 60 para as mulheres). O aumento da mortalidade não se comporta de maneira linear em todas as faixas etárias, sendo que a inclinação da reta muda nas faixas etárias mais velhas. Nas Regiões Sudeste e Sul o aumento de risco de morte já é presente em faixas etárias mais jovens, partir dos 35 anos no sexo masculino e dos 45 anos no sexo feminino. Quando analisado o país como um todo, foi observado aumento significativo da mortalidade a partir dos 40 anos de idade para o sexo masculino e 50 anos para o sexo feminino (resultados não apresentados)

Não foram observados efeitos de período significativos para as Regiões Norte e Nordeste, exceto o período entre 1988 e 1997 para a Região Norte com $RR < 1$ e o período 2003-2007 para a Região Nordeste ($RR\ 1,13\ IC95\% = 1,08-1,19$ para os homens e $RR\ 1,12\ IC95\% = 1,04-1,21$ para as mulheres). Os homens nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste apresentaram os maiores efeitos de período entre os

períodos 1993-2007. Já o sexo feminino nestas regiões teve maior risco de óbito entre os anos 1988-2002 na região Sudeste, período 1998-2002 para a região Sul e Centro-Oeste. No país todo, foi observado o maior efeito do período entre os anos 1998 e 2002 para os homens e o período 2008-2012 para as mulheres (RR 1,12 IC95% =1,09-1,14 e RR 1,09 IC95% =1,05-1,13 respectivamente. Resultados não apresentados.)

Os efeitos obtidos pelo modelo APC na Figura 3 mostram um aumento do risco na mortalidade por câncer de boca e orofaringe nas coortes mais recentes no sexo masculino das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (Figura 3A, 3B e 3E), quando comparadas com a coorte referência (nascidos entre 1903 e 1907), sendo que as coortes com maior risco nestas regiões apresentavam RR 4 vezes maiores do que a referência e até 8 vezes maiores no caso da região Nordeste. A mortalidade nas mulheres mostrou o mesmo efeito, no entanto, com menor magnitude. Quando analisado o país como um todo (Figura 3F), pode ser observada a influência da idade na mortalidade nas faixas etárias mais velhas, assim como um efeito de coorte “médio” das regiões, com $RR > 1$ para as coortes nascidas antes de 1972 e apresentando leve queda nas coortes seguintes. Não foi observada grande magnitude no efeito do período.

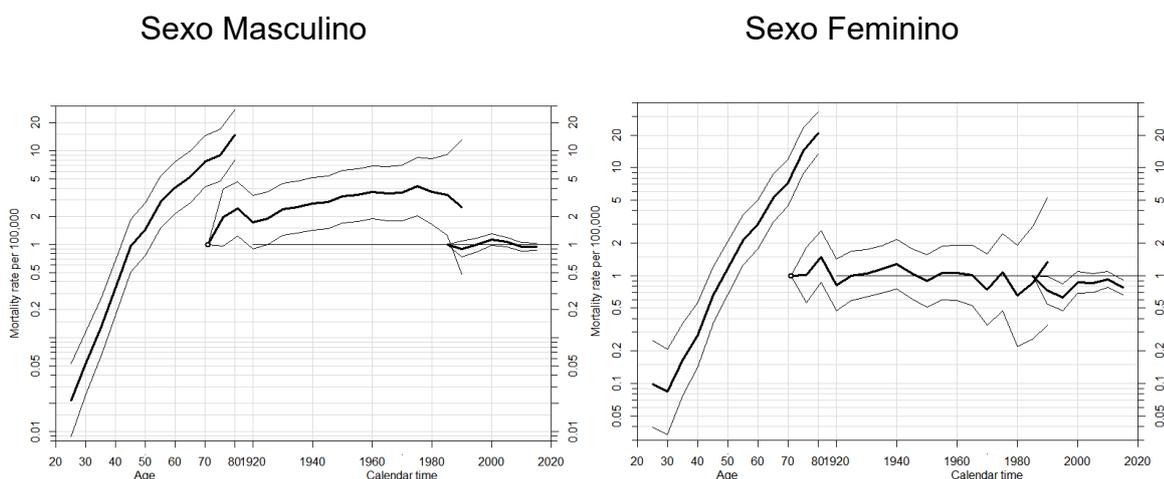


Figura 3A - Efeitos ajustados e Intervalos de confiança de 95% do modelo APC para a mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. Região Norte, Brasil. 1983-2017.

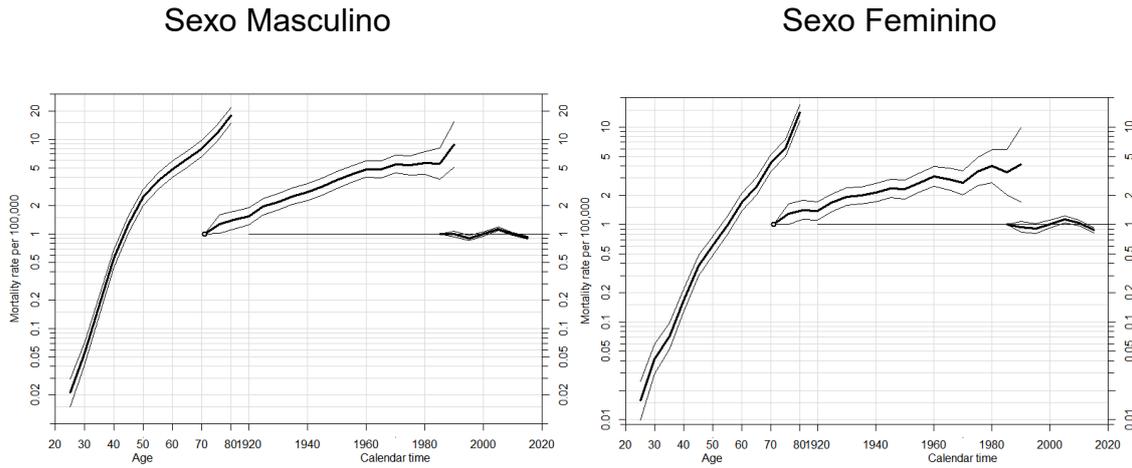


Figura 3B - Efeitos ajustados e Intervalos de confiança de 95% do modelo APC para a mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. Região Nordeste, Brasil. 1983-2017

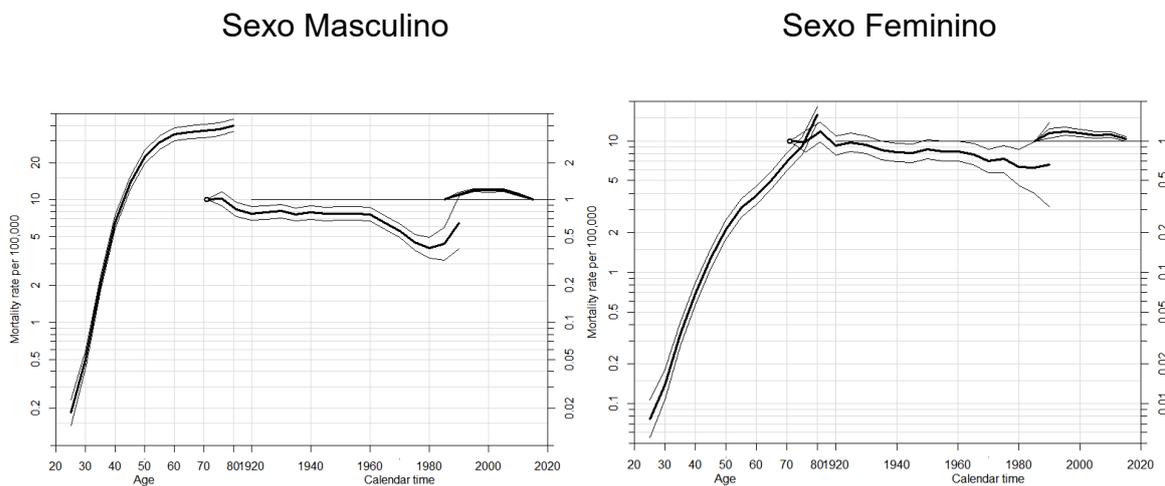
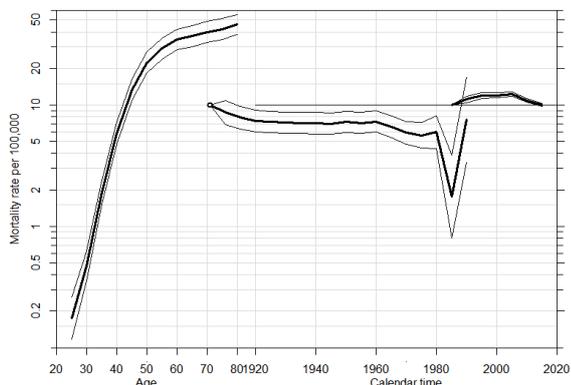


Figura 3C - Efeitos ajustados e Intervalos de confiança de 95% do modelo APC para a mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. Região Sudeste, Brasil. 1983-2017

Sexo Masculino



Sexo Feminino

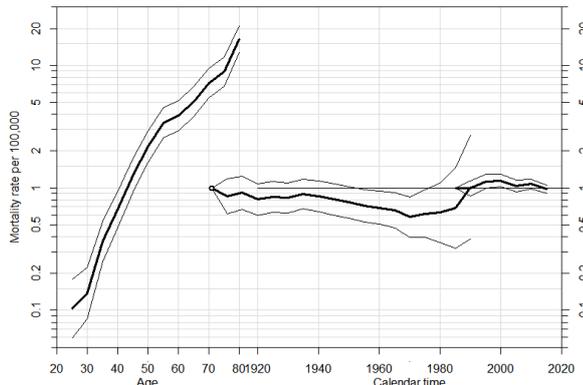
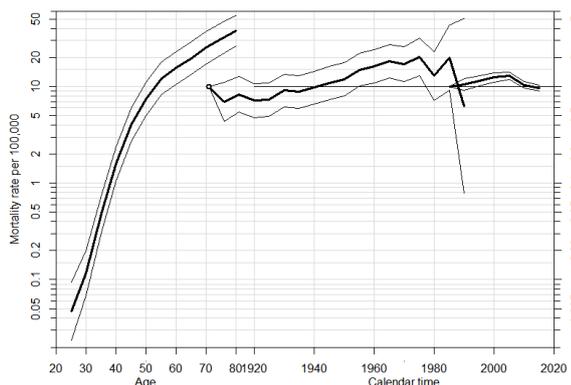


Figura 3D - Efeitos ajustados e Intervalos de confiança de 95% do modelo APC para a mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. Região Sul, Brasil. 1983-2017

Sexo Masculino



Sexo Feminino

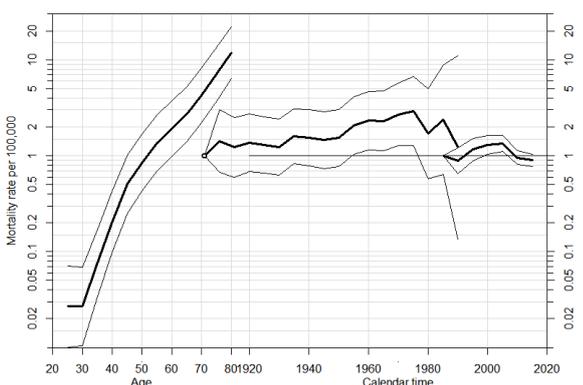


Figura 3E - Efeitos ajustados e Intervalos de confiança de 95% do modelo APC para a mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. Região Centro-Oeste, Brasil. 1983-2017

Figura 3 - Efeitos ajustados e Intervalos de confiança de 95% do modelo APC para a mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo e região, sendo a primeira curva o efeito da idade, a segunda curva o efeito da coorte e a terceira curva o efeito do período. Região Norte (A), Região Nordeste (B), Região Sudeste (C) Região Sul (D), e Região Centro-Oeste (E). Brasil 1983-2017

Nas regiões Sudeste e Sul, cujos efeitos podem ser observados na Figura 3C e 3D respectivamente, as coortes mais antigas apresentaram taxas de mortalidade

mais altas. Ou seja, há evidência do efeito da coorte na mortalidade por câncer de boca e orofaringe uma vez que as coortes mais novas apresentaram até metade do risco da coorte referência no caso da região Sudeste e diminuição do risco em até 80% na região Sul.

DISCUSSÃO

O presente trabalho constitui o primeiro estudo analisando o efeito APC na mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Brasil abrangendo os óbitos registrados desde a conformação do SIM. Os resultados da presente análise APC mostra fortes efeitos da idade na mortalidade por câncer de boca e orofaringe, sendo que o aumento da mortalidade com a idade é perceptível em faixas etárias mais jovens nas regiões Sul e Sudeste. Houve aumento do risco de mortalidade para as coortes mais recentes nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Nas regiões Sul e Sudeste, estas coortes apresentaram risco menor.

As taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe nos homens foram 5 vezes maiores do que nas mulheres, similar a outros estudos analisando a mortalidade por câncer de boca e orofaringe.^{15,16} Esta discrepância nas taxas entre sexos está relacionada com as prevalências na exposição aos principais fatores de risco. Historicamente, a prevalência de consumo de tabaco no Brasil tem sido maior nos homens do que nas mulheres.^{17,18} Da mesma forma, homens costumam procurar com menor frequência os serviços de saúde o que pode influenciar no diagnóstico oportuno de lesões pré-cancerosas e conseqüentemente no óbito.¹⁹

A influência da idade no aumento do risco para a mortalidade em todas as regiões e em ambos os sexos, é condicente com o fato de a idade ser fator de risco conhecido para diversos cânceres e outras DCNT.²⁰ Após os 45 anos, o efeito da idade no sexo masculino parece apresentar uma estagnação enquanto nas mulheres este efeito não é tão abrupto. É importante salientar que, ainda com esta estagnação, as taxas de mortalidade no sexo masculino são maiores do que as taxas femininas. O aumento da mortalidade com a idade observado em faixas etárias mais jovens nas regiões Sul e Sudeste, pode estar associado a diferenciais na exposição aos fatores de risco mais prevalentes nessa população. A predisposição genética e a infecção por HPV tem se mostrado fatores de risco

importantes, uma vez que adultos mais jovens tem exposição reduzida às substâncias cancerígenas conhecidas tais como tabaco e álcool.²¹

No que tange ao efeito das coortes, a marcante diferença regional e o contraste observado entre as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, com as regiões Sudeste e Sul mostram que, de fato, existe uma contribuição do efeito das coortes na mortalidade por câncer de boca e orofaringe quando as coortes mais novas são comparadas com a coorte referência. Este efeito pode estar ligado às condições socioeconômicas uma vez que as regiões mais desenvolvidas apresentaram diminuição do risco de óbito nas coortes mais recentes enquanto que as regiões menos desenvolvidas mostraram o efeito oposto. As regiões Norte e Nordeste se caracterizaram pelo menor número de profissionais de saúde (médicos, enfermeiros e odontólogos) por 1000 habitantes quando comparadas com as demais regiões que apresentavam valores 2 vezes maiores para este indicador²² o que tem consequências que refletem no estado de saúde de uma população. Nas regiões com maior dificuldade de acesso a serviços de saúde, o rastreamento, diagnóstico e tratamento oportuno se dificulta, acarretando num pior prognóstico e menor sobrevivência após o diagnóstico de câncer; maior risco de óbito por câncer em geral e por tipos de câncer potencialmente curáveis.²³

O investimento e o maior acesso a serviços de saúde nas regiões Sul e Sudeste podem constituir fator protetor para as coortes mais novas, impactando assim a mortalidade por câncer de boca e orofaringe.²⁴ Diferente do observado nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, o efeito observado nas regiões Sul e Sudeste não é linear. Até 1960 o efeito coorte observado nas Figuras 3C e 3D apresenta certa estabilidade, e a diminuição do risco observada se concentra nas coortes posteriores. Isto representa a população com idades ao redor de 40 anos na década dos 80, caracterizada pela diminuição da prevalência de tabagismo e aumento do acesso a serviços de saúde através do SUS.

O tabagismo, importante fator de risco associado à incidência de câncer de boca e orofaringe, vem apresentando diminuição desde a década de 1980. Esta diminuição está acompanhada de um processo gradual de migração do hábito de populações mais favorecidas a grupos com menor nível socioeconômico²⁵. No

entanto, mudanças na exposição aos fatores de risco conhecidos não constituem a única explicação dos resultados observados. Embora a prevalência de tabagismo no Brasil tenha mostrado uma diminuição significativa de aproximadamente 35% entre 1989 e 2013,²⁶ o risco do tabaco na mortalidade por câncer de boca e orofaringe não é imediato. As coortes que estão sendo expostas atualmente poderão vir a desenvolver diversos desfechos nos anos futuros. Para entender a influência dos fatores de risco em doenças de longa latência, é necessária informação histórica confiável sobre a distribuição dos mesmos. No Brasil, existem poucos estudos que analisem a série histórica da prevalência do consumo de álcool na população toda e no que tange ao consumo de tabaco, só a partir de 1980 se tem informação nacional sobre seu consumo.

O risco aumentado nas regiões mais pobres pode também estar influenciado pela progressiva melhora do sistema de informações sobre mortalidade. No período inicial do SIM, a cobertura nas regiões Norte e Nordeste era baixa, enquanto que nas regiões sul e sudeste, pelo contrário, a cobertura do sistema já era mais elevada desde o início e a proporção de óbitos com a devida identificação da causa de morte já era mais elevada desde o início dos anos 1980.²⁷ No entanto, com a finalidade de corrigir parcialmente este problema, o presente trabalho incluiu a correção da mortalidade pela redistribuição proporcional dos óbitos por causas não especificadas. Salienta-se também que câncer é uma patologia de longa latência, com sintomas que requerem de atenção médica, implicando assim em um melhor reconhecimento e preenchimento de causa básica na declaração de óbito.¹²

No que tange aos efeitos observados na análise APC, a comparação com estudos prévios no âmbito nacional se vê limitada por causa da falta dos mesmos no Brasil. No âmbito internacional, Negri et al²⁸, observaram grandes aumentos nas projeções para mortalidade por câncer de boca e faringe na Europa a partir do ano 2000. Bonifazi et al²⁹ observaram que a mortalidade masculina por câncer de boca diminuiu na União Europeia durante o período 1970-2007. Foi observada uma queda nos efeitos das coortes nascidas após a década de 1950, refletindo as mudanças no consumo de álcool e tabaco em várias populações. Uma vez que estes países contam com informação histórica sobre a distribuição de consumo de álcool e tabaco, os autores estiveram em condição de concluir e argumentar que os efeitos das coortes refletem os aumentos no consumo destas substâncias na Europa Oriental e

Central. Shridhar et al³⁰ observaram tendência de aumento nas taxas de mortalidade por câncer de boca nos homens de Mumbai, assim como efeitos de período e coorte com efeitos mais altos entre homens mais jovens.

É importante destacar algumas limitações deste estudo. No Brasil, a qualidade da informação sobre mortalidade varia entre as regiões do país. Regiões Norte e Nordeste ainda possuem grande percentual de óbitos sub-registrados ou registrados como causa mal definida. Entretanto, segundo dados do DATASUS, grandes esforços têm sido feitos para diminuir esta subnotificação.¹² Isto pode levar a um resultado de redução de subestimação nos períodos mais recentes quando na verdade o que se tem é o aumento dos casos registrados. Uma vez que os resultados aqui mostrados são altamente influenciados pela acurácia e completude dos sistemas de informação, destacasse o fato da distribuição proporcional de óbitos por causa mal definida que foi realizada nos dados analisados para contornar este problema. Destaca-se também que a qualidade e abrangência dos dados de mortalidade fornecidos pelo SIM, tem aumentado gradativamente, consolidando-se assim como um Sistema de Informação em Saúde forte e de ampla cobertura nacional.¹²

Apesar de suas limitações, o estudo apresenta como fortalezas a capacidade de analisar isoladamente o efeito da coorte na mortalidade por câncer de boca e orofaringe através do modelo APC, evidenciando as grandes diferenças regionais existentes e ajudando na elaboração de políticas públicas direcionadas à população em risco uma vez que este constitui o primeiro estudo de análise dos efeitos da idade, período e coorte para a mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Brasil. A análise dos efeitos de coorte são particularmente relevantes no que tange à exposição a fatores de risco ao longo da vida, o que faz deles um fator de grande importância na explicação do comportamento das taxas nas doenças crônicas.⁸ Estudos prévios que utilizam só análise de tendência^{15,16} não tem as ferramentas para verificar o efeito das coortes de nascimento na mortalidade. No caso específico de câncer de boca e orofaringe, uma doença com altas taxas no Brasil inclusive se tratando de um desfecho altamente prevenível, não existe na literatura outro estudo analisando o comportamento da mortalidade por esta doença por um período tão longo, nem com a aplicação de modelos APC. Este é o primeiro estudo que avaliou a tendência de mortalidade por câncer de boca e orofaringe nas últimas 4 décadas.

Para obter diminuição significativa no risco de mortalidade nas coortes mais novas das regiões menos favorecidas é necessário o aumento do acesso a serviços de saúde para diagnóstico e tratamento oportuno e consequente redução do óbito. Este estudo mostra a importância da implantação de políticas públicas focadas na redução da mortalidade por câncer de boca e orofaringe que realmente atinjam a população de risco.

REFERÊNCIAS

1. Dos Reis CS, Noronha K, Wajnman S, Reis CS dos, Noronha K, Wajnman S. Envelhecimento populacional e gastos com internação do SUS: uma análise realizada para o Brasil entre 2000 e 2010. *Rev Bras Estud Popul.* 2016;33(3):591.
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Panorama da vigilância de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2018. *Bol Epidemiológico.* 2019;50(40):1–15.
3. Perdomo S, Martin Roa G, Brennan P, Forman D, Sierra MS. Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016;44:S43–52.
4. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Paula Curado M, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol.* 2013;31(36):4550–9.
5. Moro J da S, Maroneze MC, Ardenghi TM, Barin LM, Danesi CC. Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. *Einstein (Sao Paulo).* 2018;16(2):eAO4248.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
7. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet.* 2019;394(10194):249–60.
8. Yang Y, Land KC. *Age-Period-Cohort Analysis: New Models, Methods, and Empirical Applications.* Chapman & Hall/CRC. Interdisciplinary Statistics Series 2013. 355 p.
9. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Informação sobre Mortalidade. [Internet]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/>
10. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. *International Classification of Diseases for Oncology: Third Edition.* World Heal Organ. 2000;240 pages.
11. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/>
12. França E, Teixeira R, Ishitani L, Duncan BB, Cortez-Escalante JJ, Neto OL de M, et al. Ill-defined causes of death in Brazil: A redistribution method based on the

- investigation of such causes. *Rev Saude Publica*. 2014;48(4):671–81.
13. Robertson C, Boyle P. Age-period-cohort analysis of chronic disease rates I: Modelling approach. *Stat Med*. 1998;17(12):1305–23.
 14. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics*. 1983;39(2):311–24.
 15. Boing AF, Peres MA, Antunes JLF. Mortality from oral and pharyngeal cancer in Brazil: trends and regional patterns, 1979-2002. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20(1):1–8.
 16. Perea LME, Peres MA, Boing AF, Antunes JLF. Tendência de mortalidade por câncer de boca e faringe no Brasil no período 2002-2013. *Rev Saude Publica*. 2018;52:1–10.
 17. Malta DC, Vieira ML, Szwarcwald CL, Caixeta R, Brito SMF, Reis AAC dos. Tendência de fumantes na população Brasileira segundo a Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios 2008 e a Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(suppl 2):45–56.
 18. Szklo AS, De Almeida LM, Figueiredo VC, Autran M, Malta D, Caixeta R, et al. A snapshot of the striking decrease in cigarette smoking prevalence in Brazil between 1989 and 2008. *Prev Med*. 2012;54(2):162–7.
 19. Miranda CDC, Peres MA. Determinantes da utilização de serviços odontológicos entre adultos : um estudo de base populacional em Florianópolis , Santa Catarina. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(11):2319–32.
 20. Theme Filha MM, Souza Junior PRB de, Damascena GN, Szwarcwald CL. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18:83–96.
 21. Toporcov TN, Znaor a., Zhang Z-F, Yu G-P, Winn DM, Wei Q, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol*. 2015;1–17.
 22. REDE Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações. 2008;349.
 23. Antunes JLF, Borrell C, Pérez G, Boing AF, Wunsch-Filho V. Inequalities in mortality of men by oral and pharyngeal cancer in Barcelona, Spain and São Paulo, Brazil, 1995-2003. *Int J Equity Health*. 2008;7:14.
 24. Aly CMC, Reis AT dos, Carneiro SAM, Moraes LFS. O Sistema Único de Saúde em série histórica de indicadores: uma perspectiva nacional para ação. *Saúde em Debate*. 2017;41(113):500–12.
 25. Malta DC, Stopa SR, Santos MAS, Andrade SSC de A, Oliveira TP, Cristo EB, et al. Evolução de indicadores do tabagismo segundo inquéritos de telefone, 2006-2014. *Cad Saude Publica*. 2017;33:S162–73.
 26. Deborah Carvalho Malta, Alanna Gomes da Silva ÍEM, Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira De Sá FM dos S, Elton Junio Sady Prates EBC. Tendências de indicadores relacionados ao tabagismo nas capitais brasileiras entre os anos de 2006 e 2017. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):1–8.
 27. Fajardo S, Aerts DRG de C, Bassanesi SL. Acurácia da equipe do Sistema de Informações sobre Mortalidade na seleção da causa básica do óbito em capital no Sul

- do Brasil. Vol. 25, Cadernos de Saúde Pública. 2009. p. 2218–28.
28. Negri E, La Vecchia C, Levi F, Randriamiharisoa A, Decarli A, Boyle P. The application of age, period and cohort models to predict Swiss cancer mortality. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1990;116(2):207–14.
 29. Bonifazi M, Malvezzi M, Bertuccio P, Edefonti V, Garavello W, Levi F, et al. Age-period-cohort analysis of oral cancer mortality in Europe: the end of an epidemic? *Oral Oncol*. 2011;47(5):400–7.
 30. Shridhar K, Rajaraman P, Koyande S, Parikh PM, Chaturvedi P, Dhillon PK, et al. Trends in mouth cancer incidence in Mumbai, India (1995-2009): An age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol*. 2016;42:66–71.

5.3 ARTIGO 3

ORAL AND OROPHARYNGEAL CANCER MORTALITY IN BRAZIL DURING THE PERIOD 1983-2017. AGE-PERIOD-COHORT ANALYSIS

Authors:

Lillia Magali Estrada Perea – Postgraduation Program of Public Health.

Center of Health Sciences.

Federal University of Santa Catarina, Florianopolis, Brazil.

Email: estradaperea.magali@gmail.com

José Leopoldo Ferreira Antunes – School of Public Health. University of Sao Paulo, São Paulo, Brazil.

Email: leopoldo@usp.br

Marco Aurélio Peres – National Dental Research Institute Singapore, National Dental Centre Singapore, Singapore; Oral Health ACP, Health Services and Systems Research Programme, Duke-NUS Medical School, Singapore.

Email: marco.a.d.a.peres@ndcs.com.sg

Corresponding author:

Lillia Magali Estrada Perea – Programa de pós-graduação em saúde coletiva. Universidade Federal de Santa Catarina. Centro De Ciências Da Saúde. Campus Reitor João David Ferreira Lima. Rua Delfino Conti, s/n. Bloco H. CEP: 88040-900.

Email: estradaperea.magali@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To estimate the effect of age, period and birth cohort on mortality from oral and oropharyngeal cancer in Brazil.

Methods: Deaths due to oral and oropharyngeal cancer from 1983 to 2017 were analyzed. The effect of age, period and cohort was calculated using the Poisson regression model, using estimated functions proposed by Holford.

Results: Between 1983 and 2017, 142,634 deaths were recorded from oral and oropharyngeal cancer in Brazil, with 54% of these deaths from oropharyngeal cancer. The male sex contributed to 81% of the deaths. The average mortality rate for males was 4.5 deaths per 100,000 inhabitants, and for females, it was 0.9 deaths per 100,000 inhabitants. There was a strong effect of age on mortality rates from oral and oropharyngeal cancer. The risk increases from 40 years-old in males and 55 years-old in females. An important period effect was observed when analyzing oral and oropharyngeal cancer as one unique group. The 2000 period showed the greatest risk when compared to the 1985 period in males. In women, the period of highest risk was 2010. When looking at the results by anatomic site, it is possible to notice that the period effect is mainly attributed to mortality from oropharyngeal cancer. The cohorts born between 1958-1962 had a higher risk of death when compared to the reference in both sexes. Most significant values regarding the effect on the cohort groups were observed in female mortality from oral cancer. The cohorts with the highest risk of death when compared to the reference group, were those born in 1993-1997. Although oral cancer tends to show a decrease in the cohort effect for females, this was not statistically significant.

Key-words: Age effect, Period effect, Cohort effect, Cancer, Mortality.

INTRODUCTION

As part of the demographic and epidemiological transition, chronic non-communicable diseases (NCDs) have increased their relative weight in Brazil.¹ According to data from the Brazilian National Health System's Information Technology Department – DATASUS, this group of diseases represented 7% of the total hospitalizations in 2016, which generated an expense of more than 300 million dollars. This group of diseases was responsible for about 56.9% of deaths in Brazil in 2017, but only in the age group of 30 to 69 years.²

Within this context, oral and oropharyngeal cancer is considered a problem of public health, especially in low and middle-income countries. In 2018, oral and oropharyngeal cancer was the most common cancer in South Asian countries such as India, Sri Lanka, Pakistan and Bangladesh, and accounted for almost a quarter of all new cancer cases.^{3,4} According to data obtained from the International Agency for Research on Cancer- IARC/WHO, in 2019 Brazil and Uruguay were the countries with the highest mortality rates from oral and oropharyngeal cancer in Latin America, even though this is a highly preventable disease.⁵

Oral and oropharyngeal carcinogenesis is characterized as a multifactorial process. In addition to tobacco and alcohol consumption, some infectious pathogens such as the Human Papilloma Virus (HPV) can act as a carcinogenic factor, particularly in oropharyngeal cancer. HPV is included in the groups of the 11 infectious pathogens classified as carcinogens by the International Agency for Research on Cancer (IARC). In 2018, HPV was estimated to account for 31% of new cases of oropharyngeal cancer, while its influence on oral cavity cancer was only 2% of the total new cases showing a higher risk for HPV in oropharyngeal than in oral cancer.⁶ Globally, the proportion of oropharyngeal squamous cell carcinoma attributable to HPV has been estimated as 23% to 31%.^{7,8} It has been proven that the oropharynx, specifically the tonsils and parts of Waldeyer's ring, are a common site for the development of oropharyngeal carcinoma associated with HPV.⁹

There is a temporal change in the disease profile associated with sexual habits that favor contamination by the HPV virus. This change is related to the increase in the number of partners and the practice of unprotected orogenital and

oroanal sex. In a decade, oral and oropharyngeal cancer related to HPV infection has tripled, affecting mainly young men (30-45 years) who neither smoke nor drink excessively, but practice unprotected oral sex.¹⁰

Studying the pattern of oral and oropharyngeal cancer over time allows us to analyze the changes in the profile of the disease, via the changes in the behavior patterns. This kind of study improves the adequate use of resources and development of effective control and prevention strategies, and serves as a powerful instrument to support decisions on intervention programs.

To deal with observations ordered over a time dimension, it is necessary to analyze and interpret the contributions of three key phenomena in these types of processes: the effects of a difference in the age of individuals at the time of observation, called age effects; the effects of differences in periods of observation or measurement, called period effects; and the effects of differences in the year of birth or some other shared life event for a set of individuals, called cohort effects.^{11,12}

A systematic study of such data is called age-period-cohort analysis (APC). APC analysis has the unique ability to describe the entire complex of factors – social, historical, and environmental – that simultaneously affect individuals and groups of individuals. It is therefore widely used to address issues of importance in the context of social change, disease etiology, ageing, and population.^{11,12}

Considering that the etiological participation of the virus is much more prevalent in the carcinogenesis of the oropharynx than in the oral cavity, the APC analysis could identify differences between the two types of cancer, serving to warn about the etiological participation of the virus. The present study aims to analyze the effects of age, period and cohort of birth on mortality rates from oral and oropharyngeal cancer in Brazil during the period 1983-2017.

METHODS

This was a study of the effects of age, period, and cohort of birth, on mortality rates from oral and oropharyngeal cancer in Brazil between 1983-2017. Mortality data were obtained from the Brazilian National Mortality Information System database, the Ministry of Health. Data on the number of living inhabitants during the

same period were obtained electronically from the Brazilian Institute of Geography and Statistics – both available at <http://www.datasus.gov.br>.

The anatomical classification used in the present study was carefully selected. There is a lack of consensus on the definitions of oral cancer in the literature, and terms used in the anatomical sub-sites included in oral cavity and oropharynx groupings, can vary. Conway et al.¹³ review the ICD-O codes used to define oral cavity cancer and oropharyngeal cancer, and the statistics registration used for England, the Office for National Statistics, the Northern Ireland Cancer Registry, the Cancer Registry for Wales and the Scottish Cancer Registry. Based on the review of major epidemiological studies, a method of defining oral cavity and oropharyngeal cancers separately was developed and applied to the analysis of UK cancer data and is proposed for future epidemiological studies.

In the present paper, deaths catalogued as oral cancer included codes 140, 141 (except 141.0 and 141.6), 143-145, from ICD 9th Revision and C00.3-C06 (except C01 and C02.4), from ICD 10th Revision; while deaths catalogued as oropharyngeal cancer included codes 141.0, 141.6, 146, 149, from ICD 9th Revision and C01, C02.4, C09, C10, C14 from ICD 10th Revision.¹³ The correspondence between ICD 9th and ICD 10th codes was made according to the Table proposed by Fritz et al.¹⁴

The redistribution of deaths due to ill-defined causes was done in proportion to the cases of oral and oropharyngeal cancer in each year, sex and age group.¹⁵ Oral and oropharyngeal cancer mortality rates for each age group were calculated per 100,000 inhabitants and were adjusted by world standard population for global comparisons as proposed by Segi et al.¹⁶ and modified by Doll et al.¹⁷ We included the variable age (in 5-year intervals), number of deaths (grouped into 5-year periods), the population at risk in each 5-year interval (person-time), and the study period grouped in 5-year categories in the analysis of age, period, and cohort effects.

For Age-Period-Cohort (APC) analysis, a Poisson regression model was used. This model assumes that the expected number of deaths follows a Poisson distribution.¹⁸ The main difficulty in adjusting a model involving age, period and cohort is the linear relationship between them, which is known as the problem of non-identifiability. There is no consensus on the best methodology to solve this problem. This study chose to estimate the parameters of the APC effects using deviations,

curvatures and drift, a method proposed by Holford,¹⁹ which proved to be the most widely used and accepted method in the literature on cancer mortality.

The method proposed by Holford suggests limiting the analysis of effects to their linear combinations and curvatures. The linear trend of the effects is divided into a primer linear effect associated with age, and a second effect called drift that represents the linear effect of the period and the cohort.

The model that best fitted the data was selected using the deviance function and was assessed by comparing the effects of each parameter in relation to the full model (age, period, and cohort). Models with a p-value <0.05 were considered to be statistically significant. The statistical software R version 3.6.2, (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>) was used for this analysis.

RESULTS

Between 1983 and 2017, 142,634 deaths from oral and oropharyngeal cancer were registered in Brazil, with 54% of these deaths from oropharyngeal cancer. The male sex contributed 81% of total deaths. The average mortality rate for males was 4.5 deaths per 100,000 inhabitants and for females it was 0.9 deaths per 100,000 inhabitants. Males contributed to 84% of the 77,066 oropharyngeal deaths, and to 77% of the 65,568 oral deaths.

Table 1 shows the rates observed by age group and birth cohort. As expected for a chronic disease, rates increased with age. As can be seen in Table 2, the APC model presented the best fit when compared to the other models (Age, Age-drift, Age-Cohort, Age-Period).

Table 1 - Observed mortality rates per 100000 inhabitants (A) from oral cancer in males, (B) from oral cancer in females, (C) from oropharyngeal cancer in males, (D) from oropharyngeal cancer in females. Brazil 1983-2017.

	Cohort																						
A	1905	1910	1915	1920	1925	1930	1935	1940	1945	1950	1955	1960	1965	1970	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2010	2015
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.03	0.04	0.06	0.06	0.04	0.06	0.06	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.16	0.12	0.15	0.17	0.16	0.13	0.10	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.68	0.65	0.60	0.59	0.53	0.47	0.42	-	-	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-	-	-	1.71	1.72	1.94	1.94	1.80	1.39	1.16	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	3.78	3.82	3.87	3.89	4.10	3.24	3.17	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	6.18	6.20	6.28	6.71	6.50	5.99	5.44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	-	-	-	-	-	8.15	8.22	8.55	8.45	8.08	8.44	8.82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	-	-	-	-	9.10	9.98	9.53	10.29	30.15	9.51	10.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	-	-	-	8.93	9.16	10.81	10.73	11.13	11.05	10.88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	-	-	11.65	11.74	11.31	11.44	11.59	11.72	12.66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75	-	13.57	12.32	11.63	12.53	13.55	13.28	13.55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	17.92	17.83	16.18	15.54	17.78	18.29	18.48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(B) – Observed mortality rates per 100000 inhabitants in women from oral cancer. Brazil 1983-2017.

	Cohort																						
Age	1905	1910	1915	1920	1925	1930	1935	1940	1945	1950	1955	1960	1965	1970	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2010	2015
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	-	-

Table 2 - Adjustments in the APC models for oral and oropharyngeal cancer mortality. Brazil 1983-2017

Oral cancer						
	Male			Female		
Model	Degrees of freedom	Deviance	p-value	Degrees of freedom	Deviance	p-value
Age	102	2883,32		102	131,04	
Age-drift	101	2882,31	0,314	101	154,02	0,008
Age-cohort	80	1847,64	<0,001	80	115,99	0,012
Age-period-cohort	75	1313,46	<0,001	75	98,47	0,003
Age-period	96	2190,63	<0,001	96	135,65	0,015
Age-drift	101	2882,31	<0,001	101	154,02	0,002

Oropharyngeal cancer						
	Male			Female		
Model	Degrees of freedom	Deviance	p-value	Degrees of freedom	Deviance	p-value
Age	102	851,07		102	266,99	
Age-drift	101	849,58	0,222	101	250,96	<0,001
Age-cohort	80	456,80	<0,001	80	204,29	<0,001
Age-period-cohort	75	127,66	<0,001	75	103,19	<0,001
Age-period	96	357,45	<0,001	96	14,029	<0,001
Age-drift	101	849,58	<0,001	101	250,96	<0,001

In Figure 1 it is possible to observe the mortality rates within each age group, through the different periods. The effect of age on mortality from oral (Figure 1A) and oropharyngeal cancer (Figure 1B) in both sexes is evident since older age groups have the highest rates. The period effect is not predominant since the lines of the different age groups shows a parallelism. In the lower rows, corresponding to the mortality rates for the younger age groups, it is possible to perceive the instability of the rates due to the small number of cases in these groups.

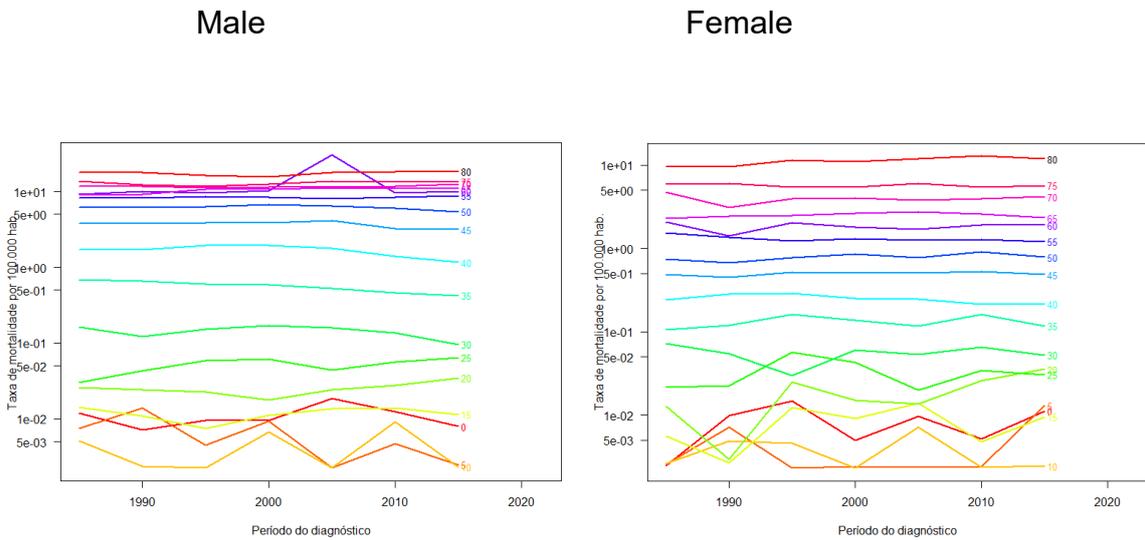


Figure 1A - Mortality rates due to oral cancer by period connected within each age group, according to sex. Brazil 1983-2017.

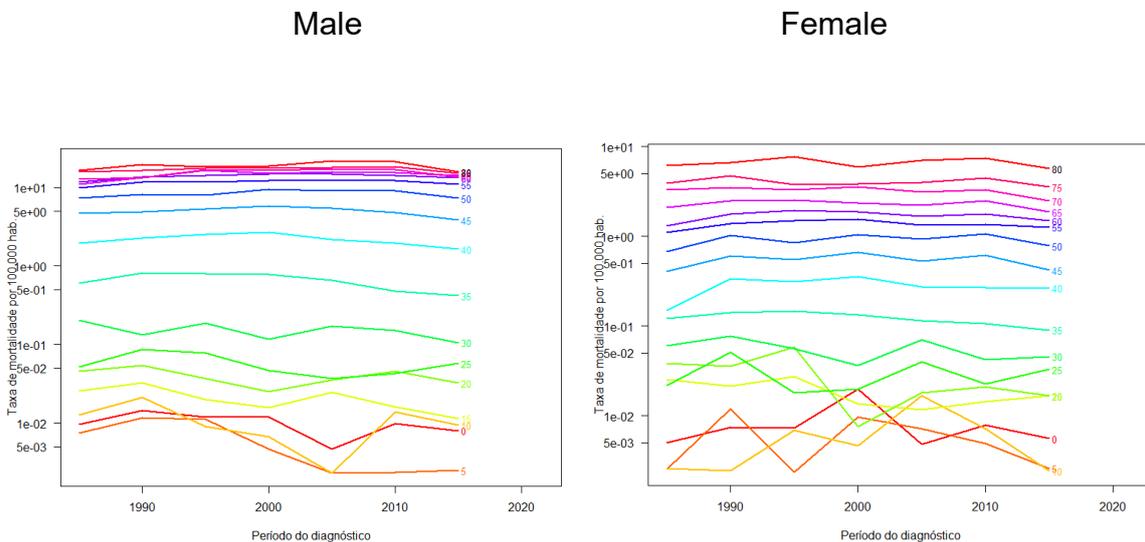


Figure 1B - Mortality rates due to oropharyngeal cancer by period connected within each age group, according to sex. Brazil 1983-2017.

Figure 1 - Mortality rates due to oral and oropharyngeal cancer by period connected within each age group, according to sex. Brazil 1983-2017.

Figure 2 shows the mortality rates within each age group, but this time according to the analyzed cohorts. For males, it is possible to observe a negative slope of the lines corresponding to each age group, both for oral (Figure 2A) and oropharyngeal cancer (Figure 2B). This may be an indication of the cohort effect observed in the APC model. In women, the lines do not seem to show any trend.

Again, the bottom lines show rate instability due to the small number of cases in these groups. The results observed in the APC analysis showed a strong effect of age on mortality rates from oral and oropharyngeal cancer. The risk increases from 40 years-old in males and 55 years-old in females, both for oral cancer and for oropharyngeal cancer.

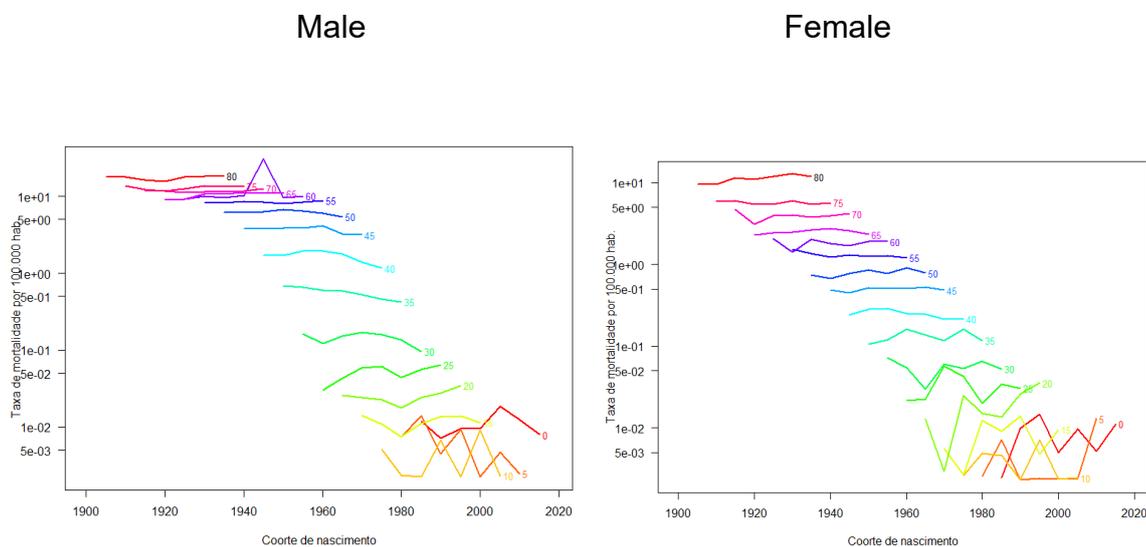


Figure 2A - Mortality rates due to oral cancer by cohort connected within each age group, according to sex. Brazil 1983-2017.

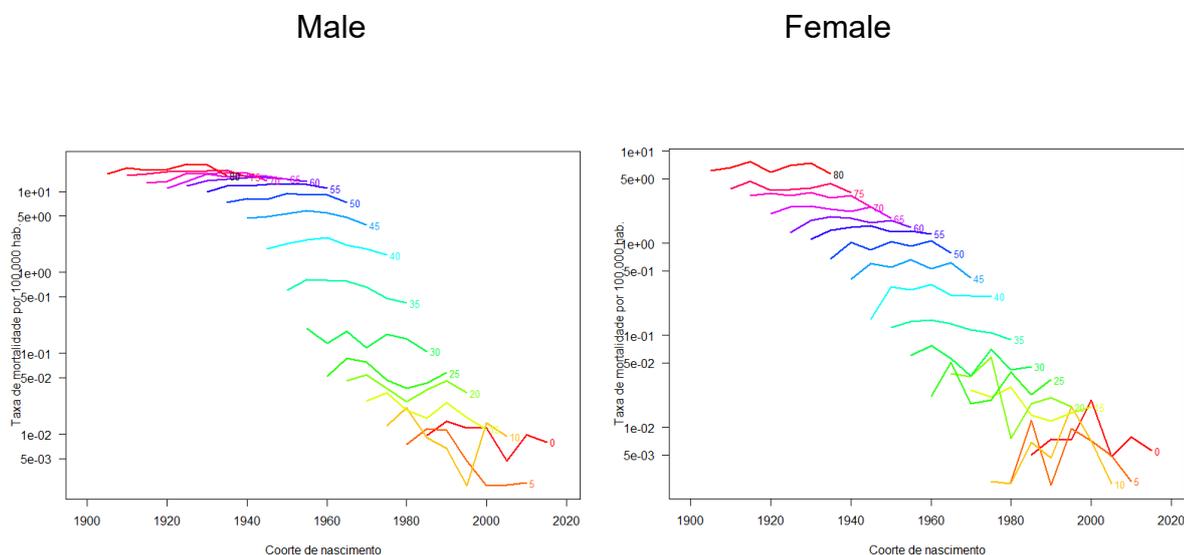


Figure 2B - Mortality rates due to oropharyngeal cancer by cohort connected within each age group, according to sex. Brazil 1983-2017.

Figure 2 - Mortality rates due to oral and oropharyngeal cancer by cohort connected within each age group, according to sex. Brazil 1983-2017.

A period effect was observed when analyzing oral and oropharyngeal cancer as one unique group (Rates and RR table not shown). The 2000 period showed the greatest risk when compared to the 1985 period for males. In women, the period of greatest risk was 2010.

When looking at the results by anatomic site, it is possible to notice that the period effect is mainly attributed to mortality from oropharyngeal cancer. The cohorts born between 1958-1962 had a higher risk of death when compared to the reference group. This happened in both sexes. Most significant values regarding to the effect of the cohorts were observed in female mortality from oral cancer. The cohorts with the highest risk of death, when compared to the reference group, were those born in 1993-1997.

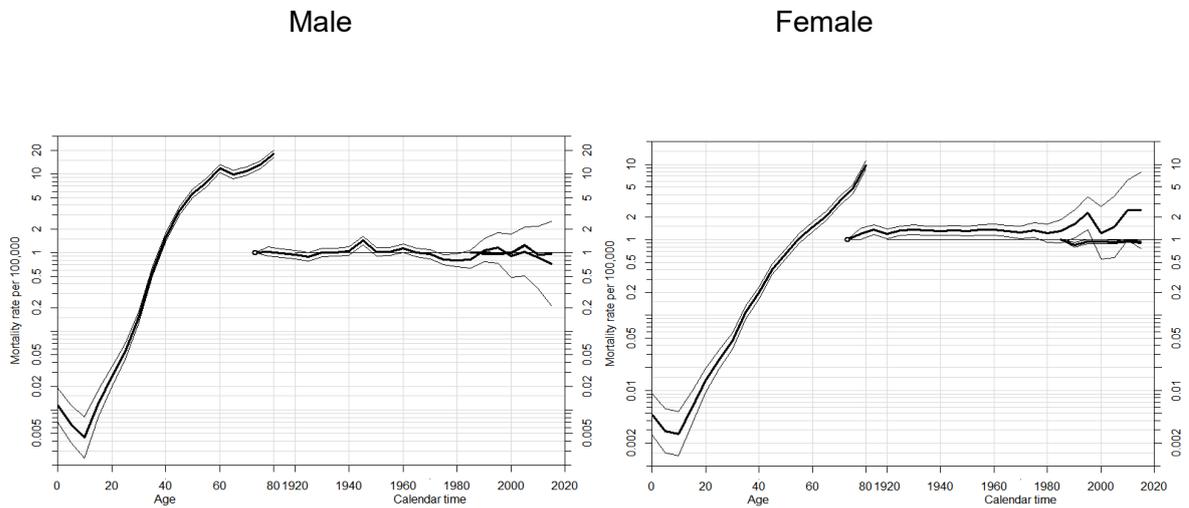


Figure 3A - Age, Period and Cohort effects in mortality from oral cancer, Brazil. 1983-2017.

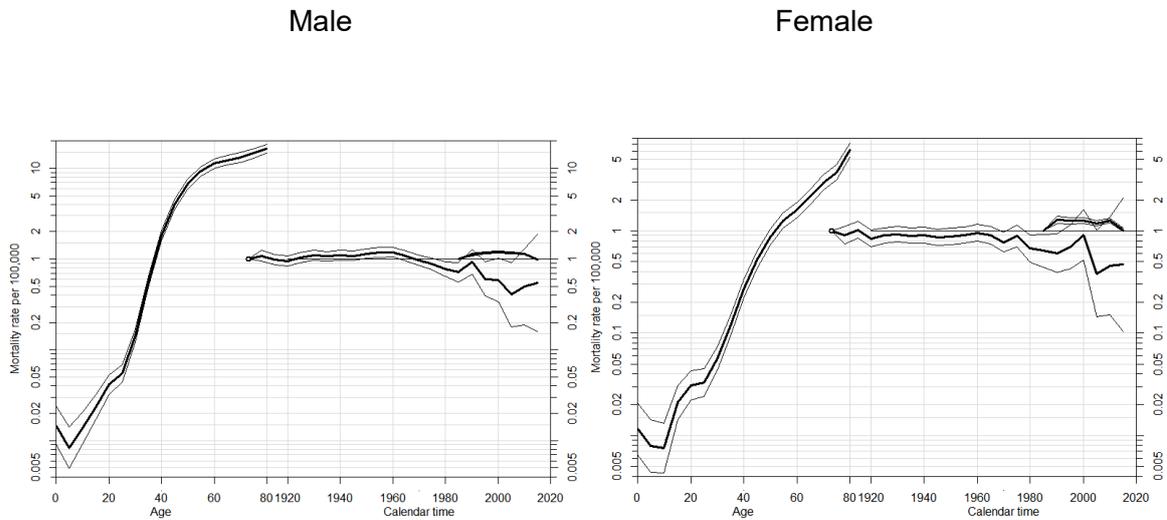


Figure 3B - Age, Period and Cohort effects in mortality from oropharyngeal cancer, Brazil. 1983-2017.

Figure 3 - Age, Period and Cohort effects in mortality from oral cancer (A), and oropharyngeal cancer (B). Brazil 1983-2017.

In Figure 3 it is possible to note that in men the increase in risk with age was less steep than in women for both anatomical sites. In females this effect on the slope of the curve was also observed, but in a more marked way. Although oral cancer tends to show a decrease in the cohort effect for females (Figure 3A), the confidence interval corresponding to these more recent cohorts does not allow us to make a conclusion with statistical significance.

DISCUSSION

Analyzing the mortality rates due to oral and oropharyngeal cancer, it is possible to observe that oral and oropharyngeal cancer death rates in male remain higher than oral and oropharyngeal cancer death rates in female. The effect of age on mortality from oral and oropharyngeal cancer can be seen in the increased risk in older ages. Men had an increased risk since an earlier age than women. This result may be related to the fact that men have been exposed to risk factors for much longer.

Significant cohort effects have been observed particularly in oral cancer death rates in female. A possible explanation for this result may be the increased exposure of the female population to risk factors such as tobacco.²⁰ The cohort effect observed in women may be related to the increase in smoking among this group. The increase in smoking among women accompanied their greater acceptance into the labor market. Although tobacco was first introduced among men, there was later an increase of addiction among Brazilian women in the mid-twentieth century. This stimulus of consumption was promoted by the tobacco industry, associating it with ideas of gender equality, independence and glamor.²⁰

The observed increase in the period effect for the oropharynx, but not for the mouth, may be related to the incidence of HPV and its relationship with

oropharyngeal cancer. Overall, around 2 million new cancer cases were attributable to infections in 2018, and were HPV-responsible for 690 000 new cases (Age Standardized Incidence Rate-ASIR 8.0 cases per 100 000 person-years).⁶ The involvement of human papillomavirus (HPV) in oropharyngeal carcinogenesis has been suggested for its epitheliotropic nature, the oncogenic potential of some HPV genotypes (mainly types 16 and 18), and in the great morphological similarity between the genital and oropharyngeal epithelia. More than 90% of the carcinomas of the oral cavity are derived from squamous epithelial cells. The prevalence of HPV in OSCC (oral squamous cell carcinoma) lesions was 37.1%, with a highest value of 73.3% in India.⁹ The most recurrent association of oral and oropharyngeal cancer with HPV is seen in tonsillar malignancy and the base of the tongue, as HPV is identified in about 50% of tonsil carcinomas, whose type 16 is predominantly the form.¹⁰

ASIR for HPV-attributable cancer showed a clear association with national result being higher in lower-middle-income and low-income countries. The distribution proved to be balanced between genders. In 2018, HPV showed high age-standardized incidence on the Sub-Saharan Africa region, Central and eastern Europe, and in low-income countries, according to the World Bank income group.⁶

The incidence of oral and oropharyngeal cancer in association with HPV in young people has shown an increase.²¹ Previously, the various types of head and neck cancers had a greater prevalence in men over 50 years, smokers and/or alcoholics – factors that are well established for the development of malignancies. Currently, there is a strong association between HPV and malignant oral lesions, especially those that affect the oropharynx, as it affects young men (30-45 years) who do not smoke or drink excessively, but do practice unprotected oral sex. The change in the population profile in relation to sexual habits favors contamination by the HPV virus. This change is related to the increase in the number of partners and the practice of unprotected orogenital and oroanal sex. Epidemiological data shows that men who started sexual life early (≤ 18 years), who practice unprotected oral sex and with multiple sexual partners (≥ 6 throughout life), are more affected by papillomavirus infection. There is a link between sexual behaviors and HPV-positive related cancers.²²

In Brazil, more than one-fifth of adolescents aged 12 to 17 years have already had their first sexual intercourse. This proportion in Brazil is higher than in high-income countries, such as Spain and the United States. Sexual initiation also increases with age,²³ being even earlier among male adolescents.²⁴

The comparison of these results with previous studies at the national level is limited because of the lack of research in Brazil. Internationally, there are several studies analyzing the effects of age, period and cohort on mortality from oral and oropharyngeal cancer, especially in Europe. Trends in mortality from oral and oropharyngeal cancer in Europe are mainly due to the cohort effect. In general, the most recent cohorts showed an upward trend, reflecting increases in alcohol and tobacco consumption in Eastern and Central Europe.²⁵ These comparisons must be interpreted with caution since the socio-demographic characteristics of the European population and the Brazilian population are not the same.

The quality of mortality information is a limitation of the present study. The results showed here have to be analyzed with caution because they depend on the available information systems' accuracy and completeness. According to DATASUS, significant efforts have been made to reduce under-reporting of deaths since the system onset, which can lead to an over-estimated risk outcome in the most recent cohorts or artificially increasing the trend. Although the accuracy and completeness of the information systems may influence the results shown here, the proportional redistribution of deaths due to ill-defined and unspecified causes circumvented this problem, at least in part.

The APC analysis showed important differences between oral and oropharyngeal cancer mortality. Fifty-four percent of total deaths were for oropharyngeal cancer. The age effect was predominant on mortality rates, especially from 40 year-old males and 55 year-old in females. An important period effect was observed – mainly attributed to mortality from oropharyngeal cancer, while oral cancer in females was predominantly affected by cohort effects. These results may be related to the increase in female cigarette consumption, as well as changes in the profile of sexual behavior, increasing HPV transmission and its relationship with oropharyngeal cancer.

REFERENCES

1. Reis CS dos, Noronha K, Wajnman S. Envelhecimento populacional e gastos com internação do SUS : uma análise realizada para o Brasil entre 2000 e 2010. *Rev Bras Estud Popul.* 2016;33(3):591–612.
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Panorama da vigilância de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2018. *Bol Epidemiológico.* 2019;50(40):1–15.
3. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10194):249–60.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
5. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884–94.
6. Martel C De, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Articles Global burden of cancer attributable to infections in 2018 : a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(2):e180–90.
7. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Heal.* 2016;4(9):e609–16.
8. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(6):1–12.
9. Archilla AR, Parada AS. Risk Factors Related to Human Papillomavirus Infection in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Arch Med Health Sci* 2019;7:33–7.
10. Montenegro LAS, Veloso H, Cunha P. Papiloma vírus humano como fator carcinogênico e co-carcinogenico do câncer oral e da orofaringe. *Rev Odontol Bras Cent.* 2014;23(67):217–25.
11. Yang Y, Land KC. *Age-Period-Cohort Analysis: New Models, Methods, and Empirical Applications.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2013. 355 p.
12. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health.* 1991;12:425–7.
13. Conway DI, Purkayastha M, Chestnutt IG. The changing epidemiology of oral cancer: Definitions, trends, and risk factors. *Br Dent J.* 2018;225(9):867–73.
14. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. *International Classification of Diseases for Oncology: Third Edition.* World Heal Organ. 2000;240 pages.
15. França E, Teixeira R, Ishitani L, Duncan BB, Cortez-Escalante JJ, Neto OL de M, et al. Ill-defined causes of death in Brazil: A redistribution method based on the investigation of such causes. *Rev Saude Publica.* 2014;48(4):671–81.
16. Seigi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). *Dep Public Heal*

Univ Sch Med Sendai, Japan. 1960;

17. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard (PDF) (Technical report). GPE Discussion Paper Series: No.31. World Health Organization (WHO); 2001.18. Robertson C, Boyle P. Age-period-cohort analysis of chronic disease rates I: Modelling approach. *Stat Med*. 1998;17(12):1305–23.
19. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics*. 1983;39(2):311–24.
20. Malta DC, Vieira ML, Szwarcwald CL, Caixeta R, Brito SMF, Reis AAC dos. Tendência de fumantes na população Brasileira segundo a Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios 2008 e a Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(suppl 2):45–56.
21. Silva AMTC, Gontijo AP, Santos SH de R, Saddi VA, Carneiro MA dos S, Alencar R de C, et al. Human papillomavirus in oral cavity and oropharynx carcinomas in the central region of Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;83(1):38–44.
22. Farsi NJ, El-Zein M, Gaied H, Lee YCA, Hashibe M, Nicolau B, et al. Sexual behaviours and head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(6):1036–46.
23. Borges ALV, Fujimori E, Kuschnir MCC, Do Nascimento Chofakian CB, De Moraes AJP, Azevedo GD, et al. ERICA: Sexual initiation and contraception in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50(suppl 1):1s-11s.
24. Sandres Lins L, Airton Marques Silva L, Gomes Santos R, Beatriz Duarte Morais T, Andrade Beltrão T, Flávio de Lima Castro J. Análise do comportamento sexual de adolescentes. *Rev Bras em promoção da Saúde*. 2017;30(1):47–56.
25. La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A, Boyle P. Cancer mortality in Europe: Effects of age, cohort of birth and period of death. *Eur J Cancer*. 1998;34(1):118–41.

PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS

Os resultados obtidos nas análises da presente tese mostram a importância de implementar políticas públicas eficazes no tratamento e prevenção do câncer de boca e orofaringe na comunidade.

Neste sentido, surgem perguntas que podem constituir a base de trabalhos futuros que venham agregar conhecimento útil para a sociedade e a saúde pública, tais como: Quais as barreiras para que o paciente com câncer de boca e orofaringe não chegue a óbito? Sabemos que o Brasil tem experimentado uma forte diminuição de fatores de risco decisivos para esta doença, tais como o fumo. Mas estes fatores de risco podem estar mais atrelados à incidência do que a própria mortalidade, considerando que a mortalidade é um evento influenciado pela incidência e a sobrevida. Como podemos melhorar essa sobrevida?

Igualmente importante é tentar responder: como implementar estratégias que realmente atinjam a população alvo. Assim como outros estudos na literatura, o artigo 2 da presente tese mostra uma relação existente entre a mortalidade por câncer de boca e orofaringe e nível socioeconômico.

Isto nos leva a um último interrogante. Como desenvolver políticas públicas interdisciplinares para ajudar na diminuição das desigualdades sociais, uma vez que estas têm grande influência na distribuição dos desfechos e na oportunidade e acesso a serviços de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reis CS dos, Noronha K, Wajnman S. Envelhecimento populacional e gastos com internação do SUS : uma análise realizada para o Brasil entre 2000 e 2010. *Rev Bras Estud Popul.* 2016;33(3):591–612.
2. Alves-souza RA. O processo de transição epidemiológica no Brasil: uma revisão de literatura. *FAEMA.* 2015;6(1):99–108.
3. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884–94.
4. Gupta N, Gupta R, Acharya AK, Patthi B, Goud V, Reddy S, et al. Changing Trends in oral cancer – a global scenario. *Nepal J Epidemiol.* 2017;6(4):613.
5. Latorre MDRDDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol.* 2001;4:145–52.
6. Yang Y, Land KC. *Age-Period-Cohort Analysis: New Models, Methods, and Empirical Applications.* 1st ed. Chapman and Hall/CRC; 2013. 355 p.
7. Teixeira AKM, Almeida MEL De, Holanda ME, Sousa FB, Almeida PC De. Carcinoma espinocelular da cavidade bucal: um estudo epidemiológico na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. *Rev bras cancerol.* 2009;55(3):229–36.
8. Ferreira MÂF, Gomes MN, Michels FAS, Dantas AA, Latorre MDRDDO. Desigualdade social no adoecimento e morte por câncer de boca e orofaringe no Município de São Paulo, Brasil: 1997 a 2008. *Cad saude pública Rio Janeiro.* 2012;28(9):1663–73.
9. Mendes De Freitas R, Maria A, Rodrigues X, Ferreira De Matos Júnior A, Lopes De Oliveira GA. Fatores de risco e principais alterações citopatológicas do câncer bucal: uma revisão de literatura. *RBAC.* 2016;48(1):13–8.
10. Malta DC, Vieira ML, Szwarcwald CL, Caixeta R, Brito SMF, Reis AAC dos. Tendência de fumantes na população Brasileira segundo a Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios 2008 e a Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;18(supl 2):45–56.
11. Pires AS, Paiva RL, Sant M, Filho A. Álcool e Câncer Bucal : Considerações sobre os Mecanismos Relacionados Alcohol and Oral Cancer : Comments on Related Mechanisms. *Rev Bras Cancerol.* 2008;54(1):49–56.
12. Carlos J, Galduróz F. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil *Epidemiology of alcohol use in Brazil.* *J Bras Psiquiatr.* 2004;26(Supl I):3–6.
13. Rotundo LDB, Toporcov TN, Biazevic GH, Carvalho MB de, Kowalski LP, Antunes JLF. Are recurrent denture-related sores associated with the risk of oral cancer ? A case control study. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16(3):705–15.
14. Archilla AR, Parada AS. Risk Factors Related to Human Papillomavirus Infection in Oral Squamous Cell Carcinoma. 2019;33–7.

15. Zhu C, Ling Y, Dong C, Zhou X, Wang F. The relationship between oral squamous cell carcinoma and human papillomavirus: A meta-analysis of a Chinese population (1994-2011). *PLoS One*. 2012;7(5):3–8.
16. Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Bosetti C, Malvezzi M, et al. The oral cancer epidemic in central and eastern Europe. *Int J Cancer*. 2010;127:160–71.
17. Bonifazi M, Malvezzi M, Bertuccio P, Edefonti V, Garavello W, Levi F, et al. Age-period-cohort analysis of oral cancer mortality in Europe: the end of an epidemic? *Oral Oncol* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Nov 3];47(5):400–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402489>
18. Farah CS, Simanovic B, Dost F. Oral cancer in Australia 1982-2008: a growing need for opportunistic screening and prevention. *Aust Dent J*. 2014;59(3):349–59.
19. Ariyawardana A, Johnson NW. Trends of lip, oral cavity and oropharyngeal cancers in Australia 1982-2008: overall good news but with rising rates in the oropharynx. *BMC Cancer*. 2013 Jan;13(1):333.
20. Chen AY, DeSantis C, Jemal A. US Mortality Rates for Oral Cavity and Pharyngeal Cancer by Educational Attainment. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2011;137(11):1094–9.
21. Gupta B, Ariyawardana A, Johnson NW. Oral cancer in India continues in epidemic proportions: evidence base and policy initiatives. *Int Dent J*. 2013 Feb;63(1):12–25.
22. Coelho KR. Challenges of the oral cancer burden in India. *J Cancer Epidemiol*. 2012 Jan;2012:701932.
23. Anaya-Saavedra G, Ramírez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, Zimbrón-Romero A, Zepeda-Zepeda MA. Oral and pharyngeal cancer mortality rates in Mexico, 1979-2003. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Nov 3];37(1):11–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154572>
24. Ordóñez D, Aragón N, García LS, Collazos P, Bravo LE. Cáncer oral en Santiago de Cali , Colombia : análisis poblacional de la tendencia de incidencia y mortalidad. *Salud Publica Mex*. 2014;56(5):465–72.
25. Riera S P, Martínez R B. Morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile. *Rev Med Chil*. 2005;133:555–63.
26. Jimenez AIV, Infantes EA, Lahens JP. Mortalidad por cancer bucal en pacientes de la provincia Holguin. *Correo científico Médico de Holguín*. 2014;18(1):1560–4381.
27. Boing AF, Peres MA, Antunes JLF. Mortality from oral and pharyngeal cancer in Brazil: trends and regional patterns, 1979-2002. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20(1):1–8.
28. Perea LME, Peres MA, Boing AF, Antunes JLF. Tendência de mortalidade por câncer de boca e faringe no Brasil no período 2002-2013. *Rev Saude Publica*.

2018;52:1–10.

29. Biazevic MGH, Castellanos RA, Antunes JLF, Michel-Crosato E, Crosato EM. Tendências de mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Município de São Paulo, Brasil, 1980/2002. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2006;22(10):2105–14. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2006001000016&nrm=iso
30. Migowski A, Coeli CM. Diferenças Regionais da Taxa de Mortalidade por Câncer de Boca e Faringe no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1997-2004. *Cad Saude Coletiva Rio Janeiro*. 2009;17(2):319–32.
31. Armênio MF, Biazevic MGH. Trends in mortality from cancers of mouth and pharynx in Santa Catarina state, southern Brazil, between 1980 and 2002. *Cad Saude Coletiva Rio Janeiro*. 2006;14(1):179–90.
32. Oliveira JC, Curado MP, Martins E, Moreira MAR. Incidência , mortalidade e tendência do câncer de cavidade oral e orofaringe em Goiânia de 1988 a 2003. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2007;36(2):70–68.
33. Wünsch Filho V, Mirra AP, López RVM, Antunes LF. Tobacco smoking and cancer in Brazil: evidence and prospects. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(2):175–87.
34. Malta DC, Stopa SR, Santos MAS, Andrade SSC de A, Oliveira TP, Cristo EB, et al. Evolução de indicadores do tabagismo segundo inquéritos de telefone, 2006-2014. *Cad Saude Publica*. 2017;33:S162–73.
35. Deborah Carvalho Malta, Alanna Gomes da Silva ÍEM, Ana Carolina Micheletti Gomide Nogueira De Sá FM dos S, Elton Junio Sady Prates EBC. Tendências de indicadores relacionados ao tabagismo nas capitais brasileiras entre os anos de 2006 e 2017. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):1–8.
36. Amos A, Haglund M. From social taboo to “torch of freedom”: The marketing of cigarettes to women. *Tob Control*. 2000;9(1):3–8.
37. Domingos de Lima J. Pílula anticoncepcional: da revolução sexual à revisão de seu uso. [Internet]. NEXO. 2018. Available from: <https://www.nexojournal.com.br/explicado/2017/09/15/Pílula-anticoncepcional-da-revolução-sexual-à-revisão-de-seu-uso>
38. Torres-Pereira CC, Angelim-Dias A, Melo NS, Lemos Jr. CA, Oliveira EMF De. Abordagem do câncer da boca: uma estratégia para os níveis primário e secundário de atenção em saúde. *Cad Saude Publica*. 2012;28:s30–9.
39. Martins Filho PRS, Santos T de S, Silva LCF da, Piva MR. Oral cancer in Brazil : a secular history of Public Health Policies. *Rev Gaucha Odontol*. 2014;62(2):159–64.
40. Schmidt MI, Duncan BB, E Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun 4;377(11):1949–61.

41. Ministério da Saúde., INCA IN de C, Ministério do Planejamento orçamento e gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Tabagismo. Rio de Janeiro; 2008.
42. Malta DC, Mascarenhas MDM, Porto DL, Duarte EA, Sardinha LM, Barreto SM, et al. Prevalence of alcohol and drug consumption among adolescents: data analysis of the National Survey of School Health. *Rev Bras Epidemiol.* 2011;14 Suppl 1(1):136–46.
43. Portes LH, Machado CV, Rubano S, Turci B. Trajetória da política de controle do tabaco no Brasil de 1986 a 2016. *Cad Saúde Pública.* 2018;34(2):1–20.
44. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet.* 2011;377:1778–97.
45. Fideli RC. Câncer Bucal: Fatores de risco e programas de prevenção. Faculdade ITECNE; 2010.
46. Munhoz TN, Santos IS, Nunes BP, Mola CL de, Silva ICM da, Matijasevich A. Trends in alcohol abuse in Brazilian state capitals from 2006 to 2013: an analysis of data from the VIGITEL survey. *Cad Saude Publica.* 2017;33(7):e00104516.
47. Garcia LP, Freitas LRS de. Consumo abusivo de álcool no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2015;24(2):227–37.
48. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat Med.* 1987;6(4):449–67.
49. Oliveira PPV, Azevedo e Silva G, Curado MP, Malta DC, de Moura L. Confiabilidade da causa básica de óbito por câncer entre Sistema de Informações sobre Mortalidade do Brasil e Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia , Goiás. *Cad saúde pública Rio Janeiro.* 2014;30(2):296–304.
50. Ministério da Saúde., Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Informações e Análises Epidemiológicas CGIAE. Sistema de Informações sobre Mortalidade SIM. consolidação da base de dados de 2011. Brasília; 2013.
51. Almeida W da S de, Szwarcwald CL, Frias PG de, Souza Júnior PRB de, Lima RB de, Rabello Neto D de L, et al. Captação de óbitos não informados ao Ministério da Saúde: pesquisa de busca ativa de óbitos em municípios brasileiros. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(2):200–11.
52. Ministério da Saúde, Brasil. Informações de Saúde: Estatísticas Vitais. Brasília: MS/DATASUS. [Internet]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>
53. Ministério da Saúde, Brasil. Informações de Saúde: demográficas e de saúde. Brasília: MS/DATASUS . [Internet]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206>

54. Seigi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Dep Public Heal Univ Sch Med Sendai, Japan. 1960;
55. Doll R. Comparison between Registries and Age-Standardized Rates. In:Waterhouse JA, Muir CS, Correa P, Powell J, editors. Cancer Incid Five Cont. 1976;III:453–9.

APÊNDICES

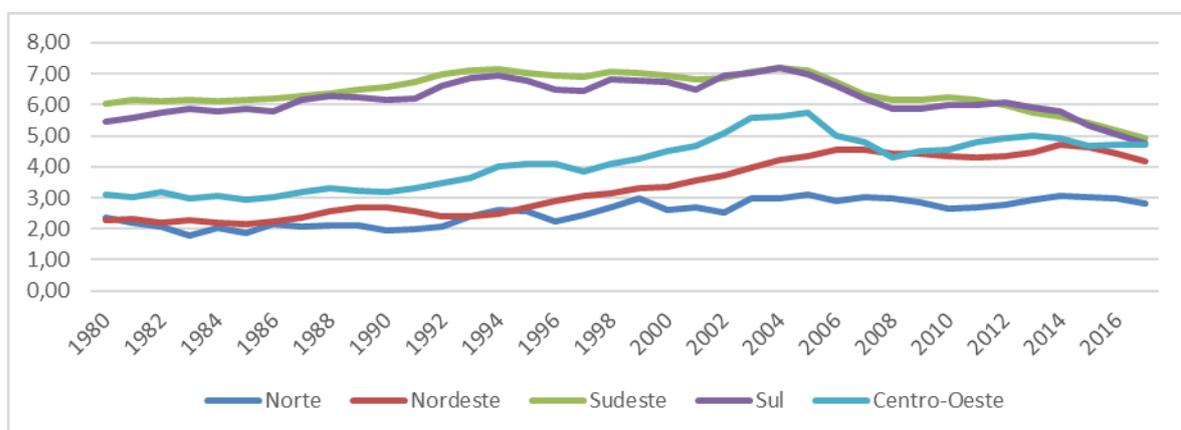
APÊNDICE A – COMPLEMENTOS DO ARTIGO 2

Análise de série temporal, gráficos descritivos e tabela de ajuste da análise APC.

Tabela A1 - Variação Percentual Anual e coeficientes médios, máximo e mínimo da mortalidade por câncer de boca e faringe segundo sexo e regiões no período 1980-2017. Brasil.

REGIÃO	VPA*	IC 95%	P valor	Coefficiente médio	Coefficiente min/max
NORTE					
Masculino	3,0	1,9 ; 4,1	0,000	2,5	1,4/3,5
Feminino	-0,9	-3,0 ; 1,2	0,356	0,9	0,6/1,5
Total	1,8	0,8 ; 2,8	0,000	1,7	1,2/2,2
NORDESTE					
Masculino	5,1	3,4 ; 6,7	0,000	3,4	1,9/4,9
Feminino	3,1	1,4 ; 4,8	0,000	1,0	0,7/1,5
Total	3,8	1,7 ; 5,8	0,000	2,1	1,4/2,9
SUDESTE					
Masculino	-1,2	-3,2 ; 0,9	0,213	6,4	4,9/7,3
Feminino	-1,3	-2,2 ; -0,4	0,002	1,1	0,8/1,3
Total	-1,3	-3,0 ; 0,5	0,113	3,6	2,7/4,1
SUL					
Masculino	-0,3	-2,1 ; 1,5	0,703	6,2	4,7/7,6
Feminino	-0,2	-1,7 ; 1,4	0,786	0,9	0,5/1,3
Total	-0,2	-1,6 ; 1,2	0,722	3,4	2,8/4,1
CENTRO-OESTE					
Masculino	4,0	2,5 ; 5,5	0,000	4,1	2,6/6,1
Feminino	1,8	-1,1 ; 4,7	0,192	1,0	0,4/1,6
Total	3,2	1,4 ; 5,0	0,000	2,5	1,8/3,9
BRASIL					
Masculino	0,2	-1,3 ; 1,7	0,781	5,2	4,5/5,8
Feminino	0,1	-0,7 ; 0,9	0,800	1,0	0,9/1,2
Total	0,0	-1,3 ; 1,3	0,981	3,0	2,6/3,4

*Variação Percentual Anual



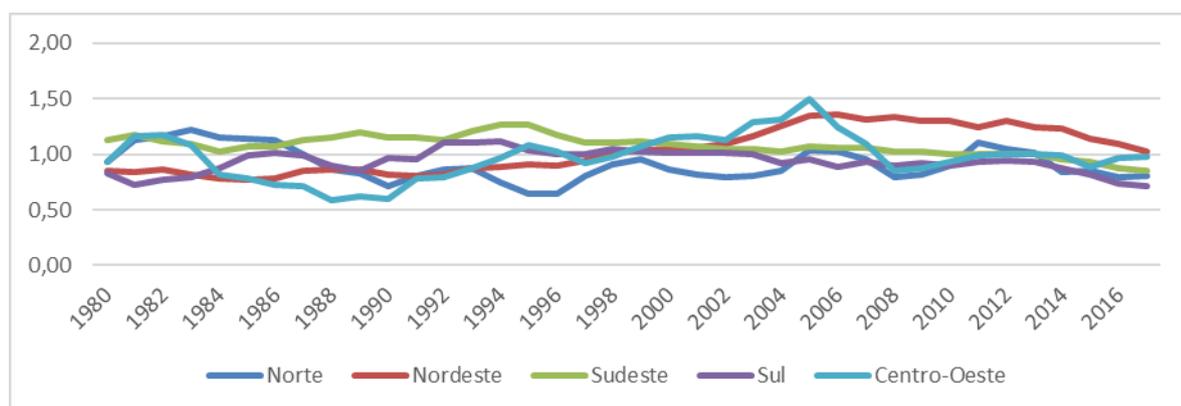


Figura A1 - Série histórica da mortalidade por câncer de boca e faringe no sexo masculino (A) e no sexo feminino (B) segundo regiões. 1980-2017. Brasil.

Tabela A2 – Efeitos da idade, do período de ocorrência e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e orofaringe na Região Norte. Brasil 1983-2017.

	Região Norte			
	Masculino		Feminino	
Idade	Taxa	IC 95%	Taxa	IC 95%
25-29	0,02	0,01;0,05	0,09	0,03;0,24
30-34	0,05	0,02;0,11	0,08	0,03;0,20
35-39	0,12	0,06;0,26	0,16	0,07;0,36
40-44	0,34	0,17;0,67	0,28	0,14;0,56
45-49	0,96	0,50;1,86	0,65	0,35;1,20
50-54	1,45	0,76;2,78	1,16	0,66;2,05
55-59	2,84	1,49;5,41	2,14	1,25;3,66
60-64	4,04	2,13;7,66	2,98	1,77;5,03
65-69	5,31	2,80;10,06	5,24	3,15;8,70
70-74	7,73	4,09;14,63	7,28	4,42;12,01
75-79	9,04	4,77;17,13	14,47	8,88;23,58
80 e mais	14,84	7,98;27,58	21,04	13,42;32,98
Período	RR*	IC 95%	RR*	IC 95%
1988-1992	0,89	0,74;1,08	0,73	0,54;0,98
1993-1997	0,99	0,83;1,17	0,62	0,46;0,83
1998-2002	1,12	0,98;1,30	0,86	0,68;1,09
2003-2007	1,05	0,93;1,19	0,84	0,69;1,03
2008-2012	0,95	0,85;1,04	0,92	0,77;1,08
2013-2017	0,94	0,86;1,03	0,77	0,66;0,90
Coorte	RR**	IC 95%	RR**	IC 95%
1908-1912	1,94	0,96;3,91	1,01	0,56;1,81
1913-1917	2,40	1,23;4,67	1,19	0,86;2,60
1918-1922	1,71	0,89;3,31	0,81	0,47;1,41
1923-1927	1,89	0,98;3,62	1,01	0,59;1,69
1928-1932	2,37	1,24;4,51	1,04	0,63;1,74
1933-1937	2,51	1,32;4,77	1,14	0,69;1,88
1938-1942	2,71	1,42;5,18	1,27	0,75;2,15

1943-1947	2,81	1,47;5,37	1,03	0,60;1,78
1948-1952	3,25	1,70;6,21	0,89	0,51;1,56
1953-1957	3,36	1,76;6,44	1,06	0,60;1,87
1958-1962	3,61	1,88;6,94	1,06	0,58;1,92
1963-1967	3,49	1,80;6,79	1,01	0,52;1,92
1968-1972	3,55	1,80;6,99	0,74	0,34;1,59
1973-1977	4,16	2,03;8,51	1,07	0,47;2,46
1978-1982	3,66	1,63;8,21	0,65	0,22;1,90
1983-1987	3,39	1,25;9,18	0,85	0,25;2,84
1988-1992	2,49	0,47;13,03	1,34	0,34;5,22

*RR= Risco Relativo ao período 1983-1987 com ano médio em 1985. **RR= Risco Relativo à coorte nascida entre 1903 e 1907 com ano médio em 1905.

Tabela A3 – Efeitos da idade, do período de ocorrência e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e orofaringe na Região Nordeste. Brasil 1983-2017.

Idade	Região Nordeste			
	Masculino		Feminino	
	Taxa	IC 95%	Taxa	IC 95%
25-29	0,02	0,01;0,03	0,01	0,01;0,02
30-34	0,05	0,04;0,07	0,04	0,02;0,05
35-39	0,17	0,14;0,22	0,07	0,05;0,09
40-44	0,55	0,44;0,68	0,16	0,12;0,21
45-49	1,29	1,05;1,59	0,37	0,29;0,48
50-54	2,44	1,99;2,98	0,61	0,48;0,76
55-59	3,65	2,99;4,46	0,99	0,79;1,23
60-64	4,84	3,97;5,90	1,69	1,37;2,08
65-69	6,22	5,11;7,58	2,47	2,01;3,04
70-74	8,02	6,58;9,77	4,26	3,48;5,22
75-79	11,52	9,46;14,04	6,18	5,05;7,55
80 e mais	18,02	14,94;21,75	14,06	11,66;16,95
Período	RR*	IC 95%	RR*	IC 95%
1988-1992	1,01	0,93;1,07	0,94	0,83;1,06
1993-1997	0,90	0,85;0,97	0,91	0,81;1,01
1998-2002	1,01	0,94;1,06	1,01	0,92;1,11
2003-2007	1,13	1,08;1,19	1,12	1,04;1,21
2008-2012	1,01	0,96;1,04	1,04	0,97;1,11
2013-2017	0,92	0,89;0,95	0,87	0,82;0,92
Coorte	RR**	IC 95%	RR**	IC 95%
1908-1912	1,27	1,01;1,59	1,28	1,01;1,63
1913-1917	1,41	1,13;1,74	1,41	1,12;1,77
1918-1922	1,54	1,25;1,90	1,38	1,10;1,72
1923-1927	1,95	1,60;2,39	1,67	1,35;2,07
1928-1932	2,18	1,79;2,66	1,93	1,57;2,39
1933-1937	2,51	2,06;3,06	1,98	1,61;2,43
1938-1942	2,76	2,26;3,38	2,12	1,71;2,62
1943-1947	3,17	2,59;3,88	2,33	1,88;2,89
1948-1952	3,71	3,03;4,54	2,29	1,84;2,87

1953-1957	4,30	3,51;5,26	2,69	2,14;3,37
1958-1962	4,85	3,95;5,94	3,13	2,47;3,96
1963-1967	4,85	3,94;5,97	2,93	2,27;3,77
1968-1972	5,46	4,40;6,76	2,67	2,01;3,56
1973-1977	5,33	4,21;6,73	3,49	2,52;4,84
1978-1982	5,67	4,30;7,48	3,94	2,69;5,89
1983-1987	5,54	3,78;8,12	3,44	2,03;5,83
1988-1992	8,82	5,10;15,24	4,11	1,71;9,84

*RR= Risco Relativo ao período 1983-1987 com ano médio em 1985. **RR= Risco Relativo à coorte nascida entre 1903 e 1907 com ano médio em 1905.

Tabela A4 – Efeitos da idade, do período de ocorrência e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e orofaringe na Região Sudeste. Brasil 1983-2017.

Região Sudeste					
		Masculino		Feminino	
Idade	Taxa	IC 95%	Taxa	IC 95%	
25-29	0,18	0,14;0,23	0,07	0,05;0,10	
30-34	0,49	0,41;0,58	0,13	0,10;0,18	
35-39	2,09	1,82;2,39	0,34	0,27;0,42	
40-44	6,54	5,76;7,43	0,68	0,56;0,82	
45-49	13,61	12,02;15,42	1,28	1,08;1,53	
50-54	22,22	19,65;25,13	2,11	1,78;2,49	
55-59	29,14	25,78;32,94	3,10	2,63;3,64	
60-64	33,90	30,00;38,30	3,84	3,27;4,50	
65-69	35,26	31,21;39,84	5,10	4,33;5,97	
70-74	36,14	31,97;40,85	6,92	5,91;8,09	
75-79	37,28	32,96;42,17	9,23	7,90;10,79	
80 e mais	40,09	35,74;44,98	15,92	13,80;18,38	
Período	RR*	IC 95%	RR*	IC 95%	
1988-1992	1,10	1,06;1,14	1,14	1,05;1,23	
1993-1997	1,19	1,15;1,23	1,18	1,10;1,27	
1998-2002	1,18	1,15;1,22	1,14	1,07;1,22	
2003-2007	1,19	1,16;1,22	1,11	1,04;1,17	
2008-2012	1,10	1,07;1,12	1,11	1,06;1,17	
2013-2017	1,01	0,98;1,02	1,03	1,00;1,08	
Coorte	RR**	IC 95%	RR**	IC 95%	
1908-1912	1,01	0,88;1,16	0,98	0,82;1,18	
1913-1917	0,83	0,73;0,95	1,17	1,00;1,39	
1918-1922	0,76	0,67;0,87	0,92	0,78;1,09	
1923-1927	0,78	0,69;0,88	0,97	0,82;1,14	
1928-1932	0,80	0,71;0,91	0,93	0,80;1,09	
1933-1937	0,76	0,67;0,85	0,85	0,72;1,00	
1938-1942	0,78	0,69;0,88	0,82	0,69;0,97	
1943-1947	0,76	0,67;0,86	0,80	0,68;0,95	
1948-1952	0,77	0,68;0,87	0,86	0,73;1,02	
1953-1957	0,77	0,68;0,87	0,83	0,70;1,00	
1958-1962	0,76	0,67;0,86	0,83	0,70;1,00	

1963-1967	0,64	0,57;0,73	0,79	0,65;0,95
1968-1972	0,56	0,49;0,63	0,70	0,57;0,86
1973-1977	0,45	0,38;0,52	0,72	0,57;0,92
1978-1982	0,40	0,33;0,49	0,63	0,46;0,87
1983-1987	0,43	0,31;0,59	0,62	0,39;0,98
1988-1992	0,64	0,39;1,05	0,65	0,31;1,37

*RR= Risco Relativo ao período 1983-1987 com ano médio em 1985. **RR= Risco Relativo à coorte nascida entre 1903 e 1907 com ano médio em 1905.

Tabela A5 – Efeitos da idade, do período de ocorrência e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e orofaringe na Região Sul. Brasil 1983-2017.

	Região Sul			
	Masculino		Feminino	
Idade	Taxa	IC 95%	Taxa	IC 95%
25-29	0,17	0,11;0,26	0,10	0,05;0,18
30-34	0,47	0,35;0,62	0,13	0,08;0,22
35-39	1,92	1,53;2,40	0,36	0,25;0,53
40-44	5,80	4,71;7,13	0,66	0,47;0,92
45-49	13,42	10,97;16,41	1,27	0,93;1,74
50-54	22,31	18,28;27,22	2,17	1,61;2,92
55-59	29,25	24,00;35,65	3,42	2,56;4,55
60-64	34,68	28,47;42,24	3,87	2,92;5,14
65-69	36,88	30,28;44,92	5,10	3,96;6,74
70-74	39,98	32,81;48,71	7,11	5,39;9,38
75-79	42,22	34,60;51,51	8,97	6,81;11,83
80 e mais	46,17	38,40;55,52	16,46	12,81;21,16
Período	RR*	IC 95%	RR*	IC 95%
1988-1992	1,11	1,04;1,17	0,99	0,85;1,14
1993-1997	1,19	1,13;1,26	1,12	0,98;1,28
1998-2002	1,20	1,14;1,26	1,14	1,01;1,28
2003-2007	1,23	1,18;1,28	1,03	0,93;1,15
2008-2012	1,09	1,05;1,13	1,07	0,98;1,17
2013-2017	1,01	0,97;1,03	0,97	0,90;1,05
Coorte	RR**	IC 95%	RR**	IC 95%
1908-1912	0,86	0,69;1,08	0,85	0,61;1,19
1913-1917	0,78	0,63;0,97	0,91	0,66;1,23
1918-1922	0,73	0,59;0,90	0,80	0,59;1,08
1923-1927	0,72	0,59;0,88	0,84	0,63;1,13
1928-1932	0,71	0,58;0,87	0,82	0,62;1,09
1933-1937	0,71	0,58;0,86	0,89	0,67;1,17
1938-1942	0,70	0,57;0,86	0,85	0,64;1,14
1943-1947	0,70	0,57;0,85	0,80	0,59;1,07
1948-1952	0,72	0,59;0,88	0,76	0,56;1,02
1953-1957	0,71	0,58;0,86	0,70	0,52;0,96
1958-1962	0,73	0,59;0,89	0,68	0,50;0,94
1963-1967	0,65	0,53;0,80	0,65	0,46;0,91
1968-1972	0,58	0,47;0,73	0,57	0,39;0,84
1973-1977	0,56	0,44;0,71	0,61	0,39;0,96

1978-1982	0,59	0,43;0,80	0,62	0,35;1,10
1983-1987	0,17	0,07;0,38	0,68	0,31;1,46
1988-1992	0,75	0,33;1,68	1,01	0,38;2,68

*RR= Risco Relativo ao período 1983-1987 com ano médio em 1985. **RR= Risco Relativo à coorte nascida entre 1903 e 1907 com ano médio em 1905.

Tabela A6 – Efeitos da idade, do período de ocorrência e da coorte de nascimento na mortalidade por câncer de boca e orofaringe na Região Centro-Oeste. Brasil 1983-2017.

Região Centro-Oeste				
Masculino			Feminino	
Idade	Taxa	IC 95%	Taxa	IC 95%
25-29	0,04	0,02;0,09	0,02	0,01;0,07
30-34	0,11	0,06;0,20	0,02	0,01;0,07
35-39	0,48	0,31;0,75	0,07	0,03;0,17
40-44	1,58	1,05;2,39	0,20	0,09;0,43
45-49	4,06	2,73;6,04	0,50	0,25;1,02
50-54	7,45	5,03;11,03	0,84	0,42;1,68
55-59	12,12	8,22;17,88	1,37	0,69;2,68
60-64	15,61	10,60;22,99	1,90	0,98;3,71
65-69	19,66	13,3;28,93	2,73	1,41;5,29
70-74	25,23	17,15;37,12	4,28	2,22;8,23
75-79	31,21	21,18;45,99	7,15	3,73;13,70
80 e mais	37,59	26,12;54,10	11,81	6,35;21,96
Período	RR*	IC 95%	RR*	IC 95%
1988-1992	1,05	0,91;1,21	0,88	0,64;1,20
1993-1997	1,14	1,01;1,29	1,16	0,88;1,51
1998-2002	1,24	1,11;1,38	1,30	1,04;1,63
2003-2007	1,29	1,18;1,41	1,34	1,11;1,63
2008-2012	1,03	0,95;1,12	0,95	0,81;1,13
2013-2017	0,97	0,90;1,03	0,89	0,77;1,04
Coorte	RR**	IC 95%	RR**	IC 95%
1908-1912	0,69	0,43;1,10	1,41	0,66;3,00
1913-1917	0,83	0,54;1,26	1,22	0,59;2,51
1918-1922	0,71	0,47;1,07	1,36	0,68;2,72
1923-1927	0,72	0,48;1,08	1,30	0,66;2,56
1928-1932	0,91	0,61;1,34	1,23	0,63;2,39
1933-1937	0,88	0,59;1,29	1,59	0,82;3,07
1938-1942	0,97	0,65;1,44	1,54	0,79;3,03
1943-1947	1,08	0,73;1,61	1,45	0,73;2,86
1948-1952	1,18	0,79;1,75	1,53	0,77;3,03
1953-1957	1,49	1,01;2,22	2,07	1,04;4,12
1958-1962	1,62	1,09;2,42	2,32	1,15;4,66
1963-1967	1,83	1,22;2,74	2,30	1,12;4,73
1968-1972	1,71	1,12;2,59	2,70	1,27;5,72
1973-1977	2,02	1,29;3,16	2,91	1,27;6,64
1978-1982	1,29	0,72;2,30	1,70	0,57;5,00
1983-1987	1,99	0,91;4,36	2,36	0,63;8,76

1988-1992	0,63	0,08;5,04	1,22	0,13;10,96
-----------	------	-----------	------	------------

*RR= Risco Relativo ao período 1983-1987 com ano médio em 1985. **RR= Risco Relativo à coorte nascida entre 1903 e 1907 com ano médio em 1905.

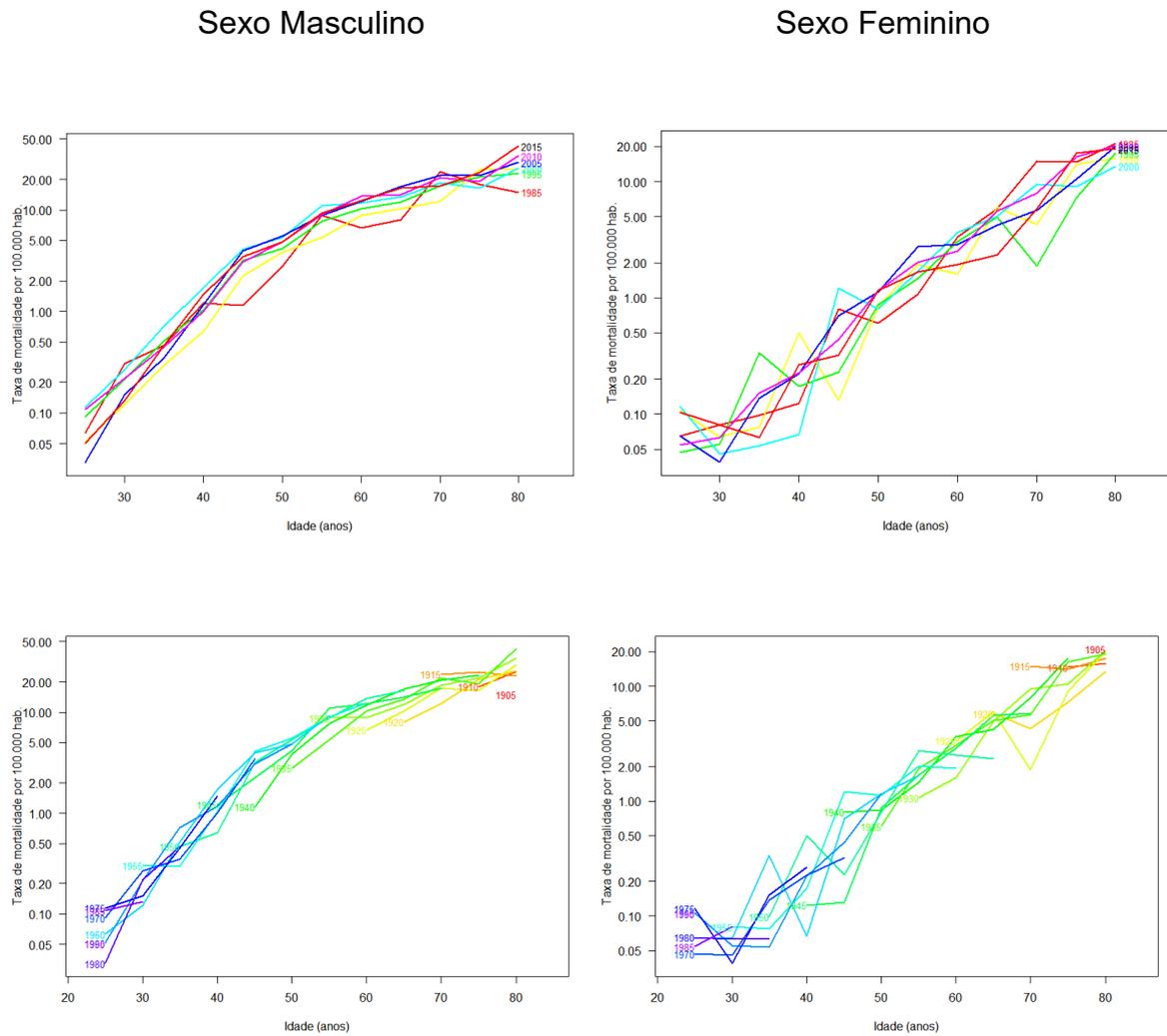


Figura A2 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Região Norte, 1983-2017. Brasil

Sexo Masculino

Sexo Feminino

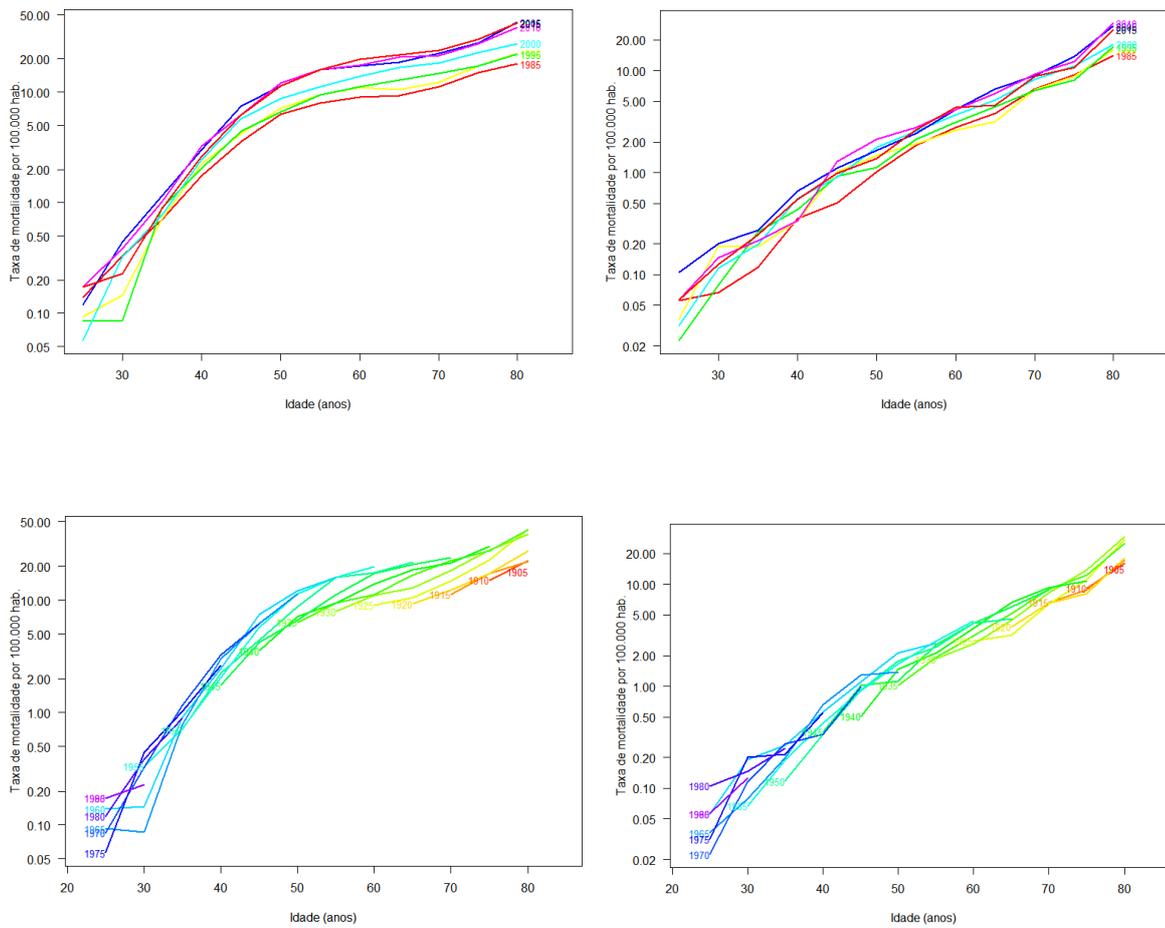
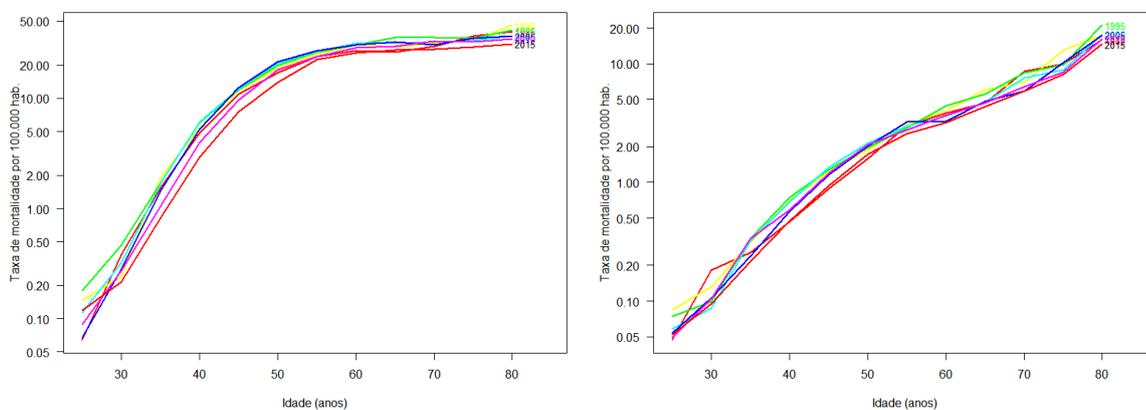


Figura A3 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Região Nordeste, 1983-2017. Brasil

Sexo Masculino

Sexo Feminino



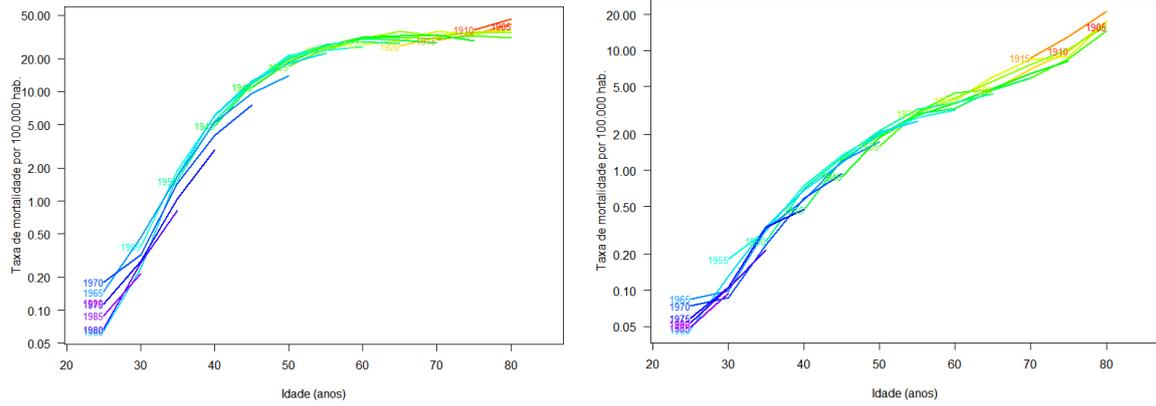


Figura A4 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Região Sudeste, 1983-2017. Brasil

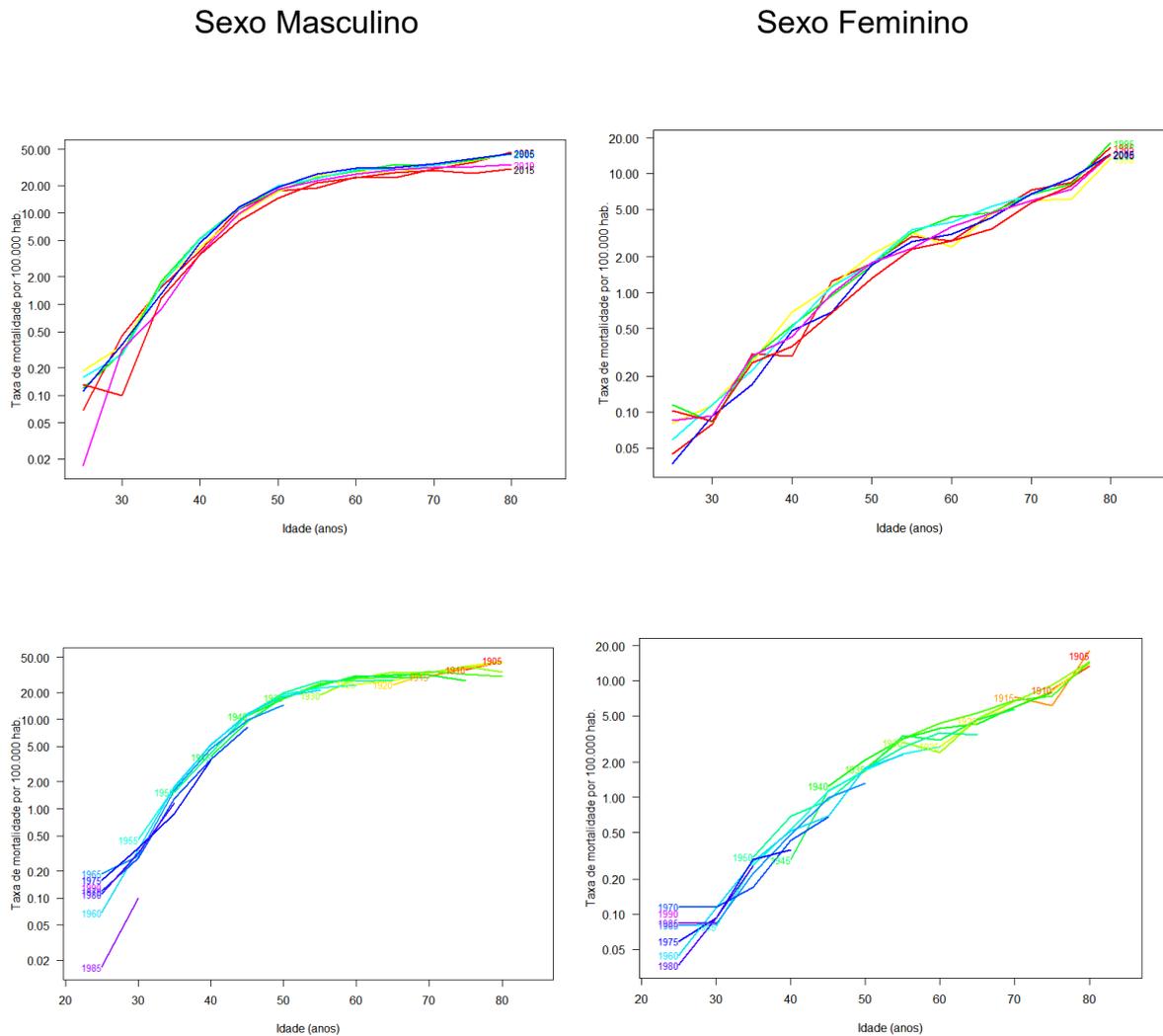


Figura A5 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Região Sul, 1983-2017. Brasil

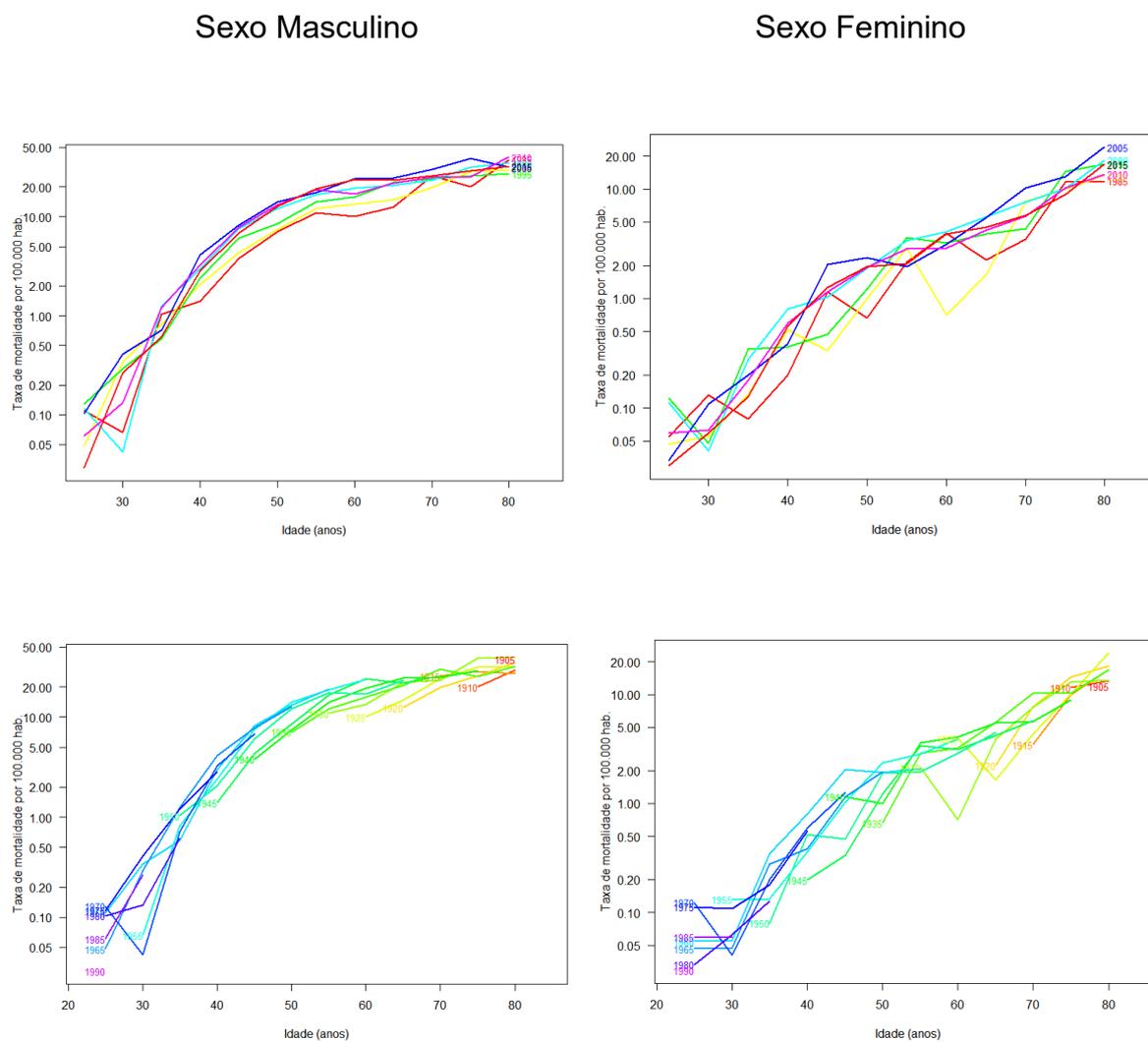


Figura A6 - Taxas de mortalidade por câncer de boca e orofaringe segundo sexo. (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Região Centro-Oeste, 1983-2017. Brasil

APÊNDICE B – COMPLEMENTOS DO ARTIGO 3

Análise de série temporal e gráficos descritivos da análise APC.

Tabela B1 - Variação Percentual Anual e coeficientes médios, máximo e mínimo da mortalidade por câncer de boca e faringe segundo sexo e sítio anatômico 1980-2017. Brasil.

SÍTIO ANATÔMICO	VPA*	IC 95%	P valor	Coeficiente médio	Coeficiente min/max
BOCA					
Masculino	0,2	-1,1 ; 1,6	0,696	2,37	2,11/6,29
Feminino	-0,03	-0,9 ; 0,9	0,950	0,55	0,47/0,65
Total	0,1	-1,1 ; 1,2	0,881	1,41	1,27/3,24
OROFARINGE					
Masculino	0,4	-2,5 ; 3,5	0,745	2,98	2,26/3,41
Feminino	0,1	-2,1 ; 2,4	0,915	0,47	0,33/0,56
Total	0,2	-2,7 ; 3,1	0,900	1,64	1,27/1,90
TOTAL					
Masculino	0,2	-1,3 ; 1,7	0,781	5,18	4,45/5,78
Feminino	0,1	-0,7 ; 0,9	0,800	1,02	0,86/1,16
Total	0,0	-1,3 ; 1,3	0,981	2,98	2,57/3,35

*Variação Percentual Anual.

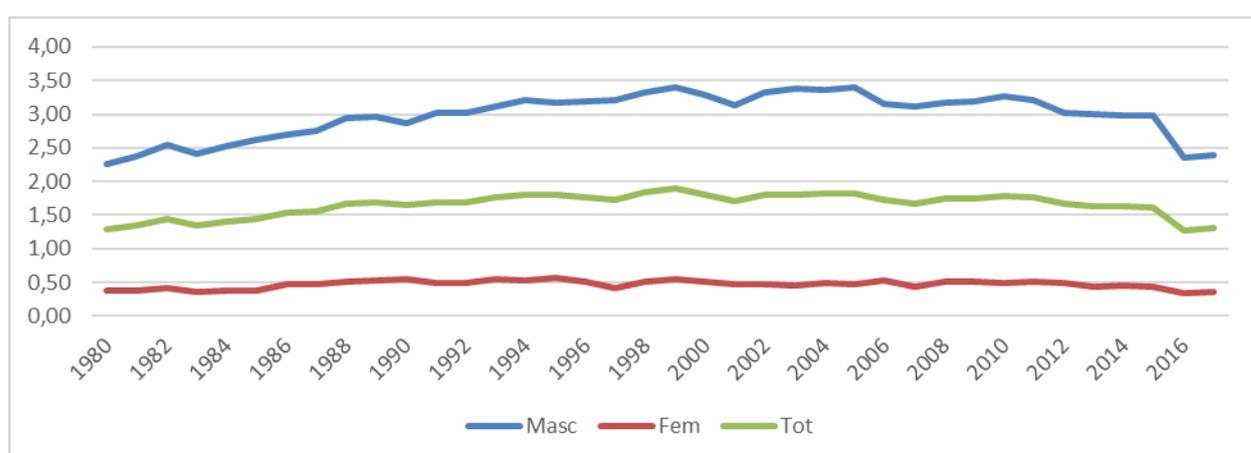
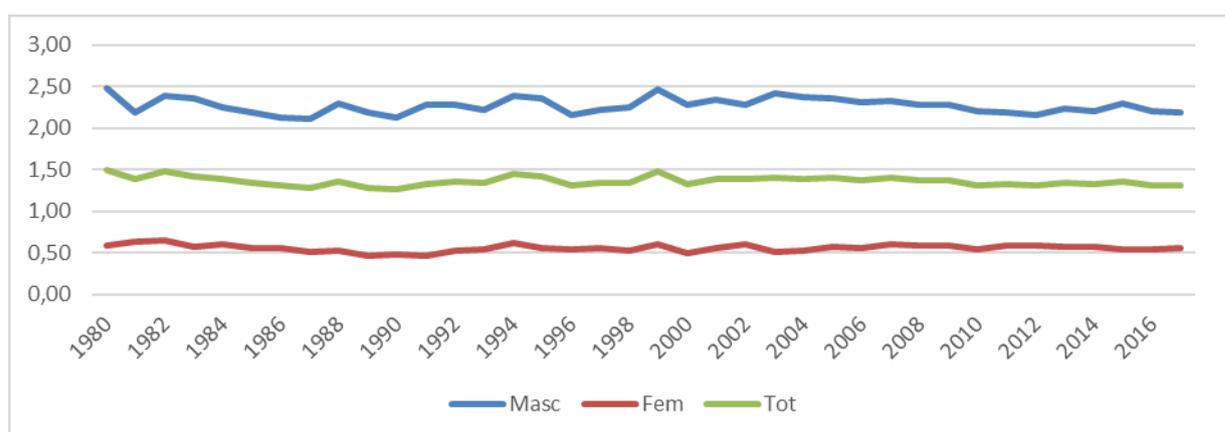


Figura B1 - Série histórica da mortalidade por câncer de boca (A) orofaringe (B) segundo sexo. Brasil 1980-2017.

TABLE B2 – Effects of Age, Period and Cohort from model APC in oral cancer mortality. Brazil 1983-2017.

	MOUTH			
	Male		Female	
Age	Rate per 100000 habitants	95%CI	Rate per 100000 habitants	95%CI
0-4	0.01	0.01;0.02	0.01	0.01;0.01
5-9	0.01	0.01;0.02	0.01	0.01;0.01
10-14	0.01	0.01;0.01	0.01	0.01;0.01
15-19	0.01	0.01;0.02	0.01	0.01;0.01
20-24	0.03	0.02;0.04	0.01	0.01;0.02
25-29	0.06	0.04;0.07	0.02	0.02;0.03
30-34	0.15	0.13;0.18	0.04	0.03;0.06
35-39	0.56	0.49;0.65	0.10	0.09;0.13
40-44	1.56	1.37;1.77	0.19	0.16;0.24
45-49	3.35	2.96;3.78	0.40	0.34;0.48
50-54	5.58	4.94;6.30	0.64	0.55;0.75
55-59	7.62	6.76;8.59	1.02	0.88;1.19
60-64	11.73	10.42;13.22	1.47	1.27;1.70
65-69	9.82	8.71;11.07	2.04	1.77;2.35
70-74	10.87	9.64;12.26	3.20	2.78;3.67
75-79	13.01	11.53;14.68	4.65	4.05;5.33
80 e mais	17.91	16.02;20.04	9.65	8.50;1.94
Period	RR*	95%CI	RR*	95%CI
1988-1992	0.98	0.94;1.02	0.86	0.79;0.93
1993-1997	0.97	0.94;1.01	0.94	0.88;1.01
1998-2002	0.98	0.95;1.02	0.94	0.89;1.01
2003-2007	1.24	1.21;1.27	0.93	0.88;0.98
2008-2012	0.93	0.91;0.96	0.96	0.91;1.01
2013-2017	0.95	0.93;0.97	0.93	0.89;0.97
Cohort	RR**	95%CI	RR**	95%CI
1908-1912	1.03	0.89;1.17	1.19	1.01;1.41
1913-1917	0.98	0.86;1.12	1.36	1.17;1.59
1918-1922	0.94	0.83;1.07	1.19	1.02;1.38
1923-1927	0.88	0.78;1.01	1.32	1.14;1.52
1928-1932	1.01	0.88;1.13	1.36	1.18;1.56
1933-1937	1.01	0.89;1.14	1.32	1.15;1.52
1938-1942	1.03	0.91;1.17	1.31	1.13;1.52
1943-1947	1.42	1.26;1.61	1.33	1.14;1.54
1948-1952	1.02	0.90;1.15	1.31	1.12;1.52
1953-1957	1.03	0.91;1.16	1.34	1.15;1.57
1958-1962	1.14	1.01;1.28	1.36	1.15;1.59
1963-1967	1.01	0.88;1.14	1.30	1.09;1.54
1968-1972	0.95	0.83;1.08	1.24	1.02;1.51
1973-1977	0.81	0.71;0.94	1.34	1.07;1.68
1978-1982	0.80	0.66;0.95	1.23	0.93;1.63
1983-1987	0.82	0.63;1.06	1.30	0.91;1.84

1988-1992	1.07	0.76;1.50	1.61	1.05;2.47
1993-1997	1.15	0.73;1.80	2.26	1.36;3.75
1998-2002	0.91	0.48;1.70	1.23	0.55;2.76
2003-2007	1.03	0.50;2.11	1.48	0.57;3.79
2008-2012	0.87	0.34;2.16	2.45	0.97;6.18
2013-2017	0.72	0.21;2.50	2.47	0.76;7.91

*Risk Relative to the reference period (1983-1987) **Risk Relative to the reference cohort (1903-1907)

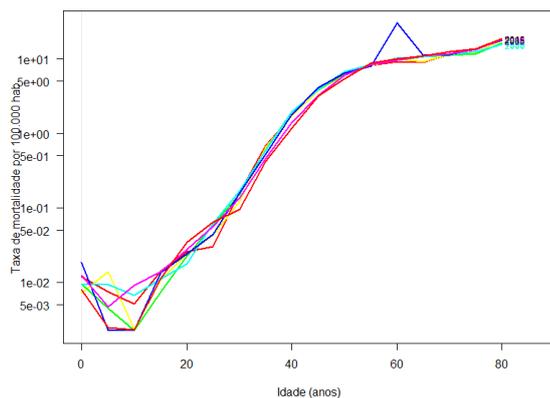
TABLE B3 – Effects of Age, Period and Cohort from model APC in oropharyngeal cancer mortality. Brazil 1983-2017.

Age	OROPHARYNX			
	Male		Female	
	Rate per 100000 habitants	95%CI	Rate per 100000 habitants	95%CI
0-4	0.01	0.01;0.02	0.01	0.01;0.02
5-9	0.01	0.01;0.02	0.01	0.01;0.01
10-14	0.01	0.01;0.02	0.01	0.01;0.01
15-19	0.02	0.01;0.03	0.02	0.01;0.03
20-24	0.04	0.03;0.05	0.03	0.02;0.04
25-29	0.05	0.04;0.07	0.03	0.02;0.04
30-34	0.14	0.12;0.17	0.05	0.04;0.07
35-39	0.56	0.49;0.64	0.12	0.09;0.14
40-44	1.81	1.60;2.05	0.27	0.22;0.33
45-49	3.99	3.52;4.52	0.52	0.43;0.63
50-54	6.68	5.90;7.57	0.86	0.71;1.03
55-59	9.22	8.15;10.43	1.27	1.06;1.51
60-64	11.28	9.97;12.76	1.60	1.34;1.90
65-69	12.29	10.86;13.90	2.15	1.81;2.56
70-74	13.12	11.60;14.85	2.95	2.49;3.51
75-79	14.57	12.88;16.50	3.72	3.13;4.42
80 e mais	16.40	14.59;18.43	6.13	5.22;7.18
Period	RR*	95%CI	RR*	95%CI
1988-1992	1.11	1.07;1.15	1.27	1.17;1.38
1993-1997	1.17	1.14;1.21	1.25	1.15;1.35
1998-2002	1.20	1.16;1.23	1.26	1.17;1.35
2003-2007	1.17	1.14;1.20	1.19	1.12;1.26
2008-2012	1.13	1.11;1.16	1.26	1.20;1.33
2013-2017	0.98	0.97;1.01	1.02	0.95;1.07
Cohort	RR**	95%CI	RR**	95%CI
1908-1912	1.09	0.94;1.25	0.91	0.74;1.11
1913-1917	0.98	0.86;1.11	1.02	0.84;1.23
1918-1922	0.94	0.83;1.07	0.84	0.69;1.01
1923-1927	1.04	0.92;1.18	0.90	0.75;1.07
1928-1932	1.10	0.97;1.24	0.93	0.77;1.10
1933-1937	1.07	0.94;1.21	0.90	0.75;1.07
1938-1942	1.10	0.97;1.24	0.90	0.76;1.08

1943-1947	1.09	0.96;1.23	0.87	0.72;1.03
1948-1952	1.15	1.01;1.30	0.88	0.73;1.06
1953-1957	1.18	1.04;1.34	0.91	0.75;1.09
1958-1962	1.19	1.05;1.35	0.96	0.79;1.15
1963-1967	1.08	0.95;1.23	0.91	0.74;1.10
1968-1972	0.97	0.84;1.10	0.77	0.62;0.96
1973-1977	0.88	0.76;1.01	0.88	0.69;1.13
1978-1982	0.77	0.64;0.93	0.67	0.49;0.91
1983-1987	0.71	0.55;0.92	0.64	0.44;0.92
1988-1992	0.93	0.68;1.26	0.60	0.38;0.93
1993-1997	0.60	0.39;0.92	0.70	0.42;1.14
1998-2002	0.59	0.34;1.03	0.91	0.51;1.59
2003-2007	0.40	0.17;0.91	0.38	0.14;1.02
2008-2012	0.49	0.18;1.30	0.45	0.15;1.36
2013-2017	0.54	0.16;1.87	0.47	0.10;2.09

*Risk Relative to the reference period (1983-1987) **Risk Relative to the reference cohort (1903-1907)

Sexo Masculino



Sexo Feminino

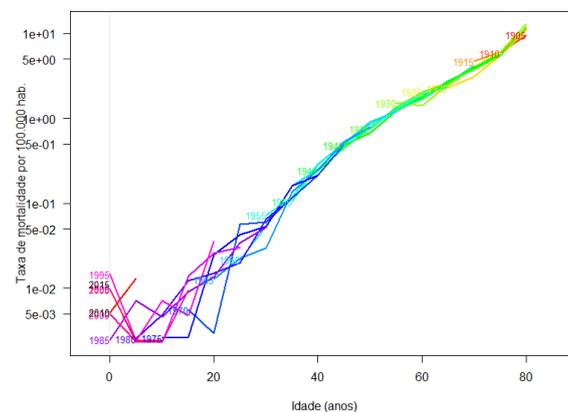
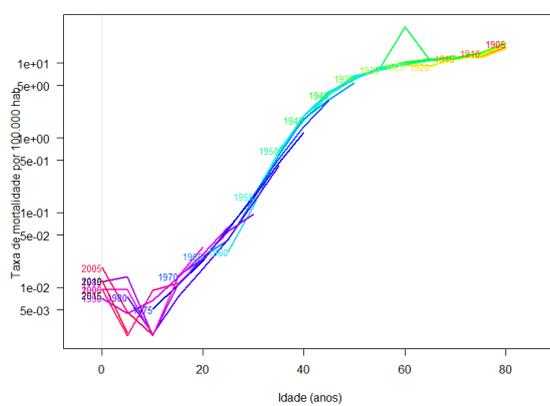
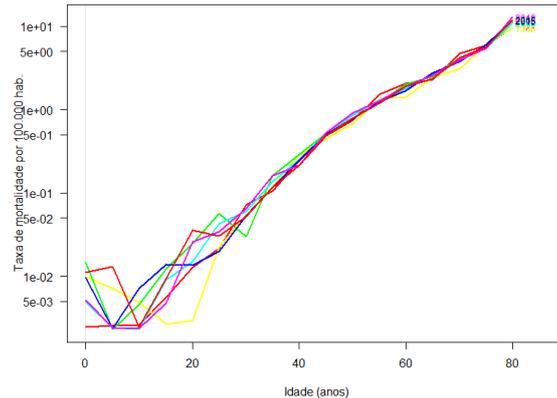


Figura B2 - Taxas de mortalidade por câncer de boca (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Brasil, 1983-2017.

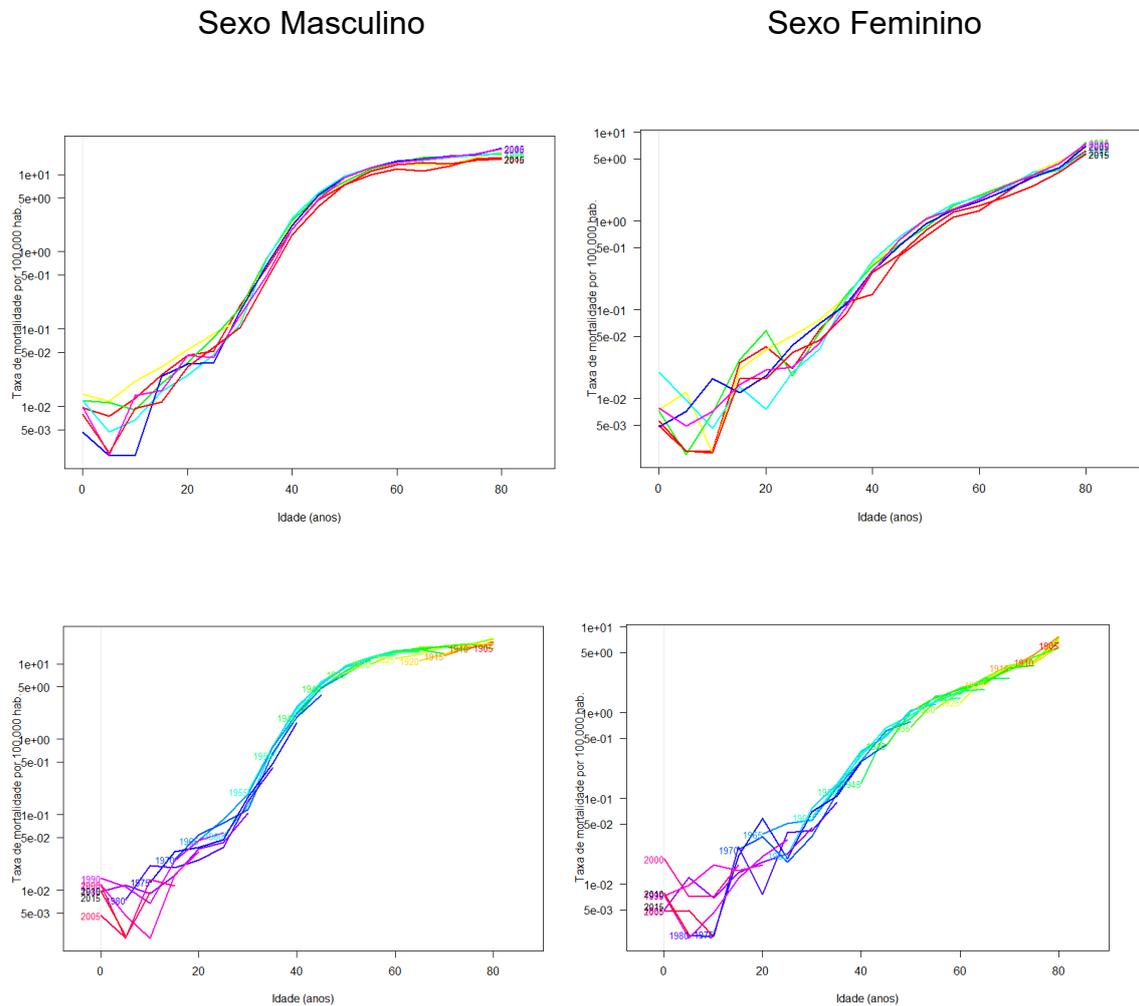


Figura B3 - Taxas de mortalidade por câncer de orofaringe (A) Taxas por idade conectadas dentro de cada período. (B) Taxas por idade conectadas dentro de cada coorte. Brasil, 1983-2017.