

FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ

GABRIEL ZARDO FERREIRA

VICTOR SETTI CAMPELO

ESTUDO BASE POPULACIONAL: TENDÊNCIA DE MORTALIDADE POR CÂNCER
DE MAMA EM MULHERES NO ESTADO DO PARANÁ DE 2000 A 2017

CURITIBA
2020

GABRIEL ZARDO FERREIRA
VICTOR SETTI CAMPELO

ESTUDO BASE POPULACIONAL: TENDÊNCIA DE MORTALIDADE POR CÂNCER
DE MAMA EM MULHERES NO ESTADO DO PARANÁ DE 2000 A 2017

Trabalho de pesquisa apresentado como Trabalho Científico de Curso, curso de Medicina, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

Orientador: Dr. Vinicius Milani Budel

CURITIBA
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

F383 Ferreira, Gabriel Zardo.

Estudo base populacional : tendência de mortalidade por câncer de mama em mulheres no Estado do Paraná de 2000 a 2017 / Gabriel Zardo Ferreira, Victor Setti Campelo. — Curitiba, 2020.

Orientador : Prof. Dr. Vinicius Milani Budel.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curso de Medicina, 2019.

1. Câncer de mama. 2. Mortalidade. I. Campelo, Victor Setti. II.

Título.

CDD 616.99449

FOLHA/TERMO DE APROVAÇÃO

GABRIEL ZARDO FERREIRA
VICTOR SETTI CAMPELO

ESTUDO BASE POPULACIONAL: TENDÊNCIA DE MORTALIDADE POR CÂNCER
DE MAMA EM MULHERES NO ESTADO DO PARANÁ DE 2000 A 2017

Trabalho de conclusão de curso de Medicina da
Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

Orientador:

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná

Prof. Dr.

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente aos nossos familiares por todos os ensinamentos, valores e apoio emocional que tornaram possível a realização deste trabalho.

Ao Dr. Vinicius Milani Budel, professor responsável pela cadeira de Ginecologia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, nosso orientador, que tanto nos ajudou ao sanar dúvidas sobre o tema e durante todas as etapas do projeto.

À Dra. Zuly Moreno, Departamento de Estatística do Hospital Cardiológico Constantini, pela contribuição na análise estatística.

Ao Dr. Fernando Issamu Tabushi, professor coordenador do Trabalho Científico de Curso, por todo o apoio e dicas na parte formal e de metodologia científica.

Agradecemos também aos nossos amigos, colegas de graduação e a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse estudo.

"Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes."

Isaac Newton

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é um dos principais desafios na saúde pública brasileira. É a neoplasia maligna que mais acomete mulheres no país, excetuando-se os tumores de pele não melanoma, e a que mais mata. A mortalidade possui diferentes padrões de acordo com a faixa etária, normalmente aumentando conforme a idade. O cenário atual de transição da estrutura etária da população paranaense, com rápido crescimento da população idosa, causa impacto direto na epidemiologia dessa doença. O processo de envelhecimento pelo qual passa a população do Paraná e a história natural do câncer de mama justificam a necessidade de análises base populacionais regionais para avaliações epidemiológicas da incidência e mortalidade do câncer de mama. **Objetivo:** Avaliar, em base populacional, as taxas e a tendência de mortalidade por câncer de mama entre as faixas etárias das mulheres do estado do Paraná de 2000 até 2017. **Métodos:** Realizou-se um estudo retrospectivo estatístico descritivo de série temporal para analisar, em base populacional, a tendência das taxas de mortalidade por câncer de mama entre as faixas etárias das mulheres do estado do Paraná, no período de 2000 a 2017. As informações sobre mortalidade foram coletadas no Sistema de Informação sobre Mortalidade do Paraná (SIM) e os dados populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A análise de tendência das taxas anuais de mortalidade foi realizada através do programa *Joinpoint* e modelos de regressão linear simples. **Resultados:** As análises feitas pelo *Joinpoint* indicaram uma tendência de crescimento entre as mulheres da faixa etária de 25 a 34 anos em todo o período de estudo. A mesma tendência foi observada nas mulheres com idade de 35 a 44 anos, porém num período menor, de 2005 a 2017. Com os modelos de regressão linear, observaram-se os mesmos resultados com relação aos grupos etários de 25 a 34 e 35 a 44 anos. A faixa etária de 65 a 74 anos, no período 2009 a 2017, apresentou tendência crescente com a maior variação percentual média anual nas taxas. Nos demais estratos etários considerados observou-se uma tendência estável das taxas. **Conclusão:** A faixa etária de 55 a 64 anos registrou o maior número de óbitos por ano durante o período de estudo. Enquanto as taxas mortalidade, a cada 100 mil mulheres, se apresentaram diretamente proporcionais a faixa etária, aumentando conforme a idade, indicativo de maior morbimortalidade da doença em mulheres idosas. Houve tendência de mortalidade crescente, com significância estatística, nas faixas etárias de 25 a 34, 35 a 44 e 65 a 74 anos. As demais foram consideradas como tendências estáveis.

Palavras-chave: Câncer. Câncer de mama. Tendência. Mortalidade. Saúde da Mulher.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is one of the main challenges in Brazilian public health. It is the malignant neoplasm that most affects women in the country, apart from non-melanoma skin tumors, and the one that kills the most. Mortality has patterns according to the age group, usually increasing with age. The current scenario of transition in the age structure of the population of Paraná, with rapid growth in the elderly population, has a direct impact on the epidemiology of this disease. The aging process that the population of Paraná is going through, and the natural history of breast cancer justifies the need for regional population-based analyzes for epidemiological reports of breast cancer incidence and mortality. **Objective:** To evaluate, on a population basis, breast cancer mortality rates and trends among the age groups of women in the state of Paraná from 2000 to 2017. **Methods:** A retrospective time series study was carried out to analyze, on a population basis, the trend of breast cancer mortality rates among the age groups of women in the state of Paraná, from 2000 to 2017. Information on mortality was collected from *Sistema de Informação sobre Mortalidade do Paraná* (SIM) and population data from the *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística* (IBGE). The trend analysis of mortality rates was performed using the Joinpoint program and simple linear regression models. **Results:** The analyzes made by Joinpoint indicate a growth trend among women aged 25 to 34 years throughout the study period. The trend was observed in women aged 35 to 44 years, but in a shorter period, from 2005 to 2017. With the linear regression models, the same results were observed in relation to the age groups 25 to 34 and 35 to 44 years. The age group of 65 to 74 years, in the period of 2009 to 2017, also shows an increasing trend in rates. In the other age groups, a stable trend in rates was considered. **Conclusion:** The age group of 55 to 64 years old had the highest number of deaths per year during the study period. While mortality rates, for every 100,000 women, are directly proportional to an age group, it increases with age. There was a trend of increasing mortality, with statistical significance, in the age groups of 25 to 34, 35 to 44 and 65 to 74 years. The remaining age groups were stable trends.

Keywords: Cancer. Breast Cancer. Trend. Mortality. Women's Health.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - COMPORTAMENTO DA MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA.....	22
GRÁFICO 2 - COMPORTAMENTO DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA.....	23

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - VARIAÇÃO (%) DA MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA PARA FAIXAS ETÁRIAS ESTUDADAS.....	23
TABELA 2 - VARIAÇÃO (%) DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA (POR 100 MIL) PARA FAIXAS ETÁRIAS ESTUDADAS.....	24
TABELA 3 - VALORES DO APC DE ACORDO AJUSTE DO JOINPOINT.....	24
TABELA 4 - RESULTADO DA ANÁLISE DE TENDÊNCIAS E MODELO AJUSTADO DA TAXA DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA EM MULHERES, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA NO ESTADO DE PARANÁ, PERÍODO 2000 – 2017.....	25

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	DETECÇÃO PRECOCE	13
1.2	TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA	13
1.3	JUSTIFICATIVA	14
1.4	OBJETIVO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	ETIOLOGIA	15
2.2	CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA	16
2.3	CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR	17
2.4	PROGNÓSTICO E TRATAMENTO	18
3	METODOLOGIA	19
3.1	JOINPOINT	20
3.2	REGRESSÃO LINEAR SIMPLES	21
4	RESULTADOS	22
5	DISCUSSÃO	28
6	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer entre as mulheres no Brasil e no mundo e é o tipo mais frequente, excetuando-se os tumores de pele não melanoma. Um a cada quatro casos diagnosticados de câncer em mulheres é o de mama e a incidência global vem aumentando progressivamente tanto em países desenvolvidos, como nos em desenvolvimento (FOROUZANFAR et al., 2011; RELEASE, 2003; URBAN et al., 2017). No Brasil, estimou-se 59.7 mil novos casos da doença em 2018, o que representa 29.5% da incidência total de câncer do país, com uma mortalidade associada de 14% (MAKDISSI et al., 2019). Entre as regiões brasileiras, o Sul apresenta a segunda maior incidência de câncer de mama, com uma taxa de 65 casos a cada 100 mil mulheres, e atrás apenas da região Sudeste (DE OLIVEIRA SANTOS, 2020; “Tab Net”, 2019; URBAN et al., 2017).

É uma doença heterogênea com etiologia multifatorial, envolvendo uma complexa relação entre fatores hormonais, genéticos e ambientais. Está intimamente relacionado ao processo de envelhecimento. Mulheres no período pós-menopausa têm taxas de incidência e mortalidade consideravelmente maiores que mulheres em idade reprodutiva; o pico ocorre dos 65 aos 80 anos (DE SILVA et al., 2019; FERREIRA e MATTOS, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; TESTA et al., 2020). A exposição a agentes carcinogênicos por períodos maiores, mutações por falha no reparo do DNA celular durante a vida e um período de latência prolongado poderiam explicar a maior frequência da neoplasia e uma diminuição importante da sobrevida nas mulheres com idade mais avançada (FERREIRA e MATTOS, 2015). Todavia, os tumores da mama costumam ter um perfil de desenvolvimento mais rápido e são biologicamente mais agressivos em pacientes mais jovens (BENZ, 2008; FERREIRA e MATTOS, 2015).

1.1 DETECÇÃO PRECOCE

O diagnóstico precoce do câncer de mama é fundamental em qualquer faixa etária para uma diminuição efetiva da mortalidade. A principal estratégia adotada para a detecção precoce é o rastreamento. Esse método é dirigido a mulheres assintomáticas em uma faixa etária alvo específica em que a relação entre riscos e benefícios é mais favorável. A mamografia é o único exame de rastreamento que possui eficácia comprovada na redução da mortalidade do câncer de mama, sendo o exame preconizado para o rastreamento no Brasil (INCA, 2018; THORNTON e PILLARISSETTI, 2008; URBAN et al., 2017).

A Sociedade Brasileira de Mastologia, o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia recomendam a realização da mamografia anualmente para mulheres de 40 a 69 anos de idade, medida que difere das recomendações atuais do Ministério da Saúde, que preconiza o rastreamento bianual, a partir dos 50 anos, excluindo dos programas de rastreamento mulheres entre 40 e 49 anos. A continuação do rastreamento com a mamografia para mulheres de 70 anos ou mais deve ser realizada de maneira individualizada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2017; URBAN et al., 2017).

Mulheres com menos de 40 anos, por apresentarem mamas mais densas, têm um menor realce radiográfico das imagens patológicas, portanto não apresentam o mesmo percentual de benefícios que do rastreamento mulheres de idade mais avançada. Por isso não é recomendada a realização da mamografia em mulheres dessa faixa etária; exceto àquelas que possuem muito alto risco para câncer de mama (GEBRIM, 2016; URBAN et al., 2017).

1.2 TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA

O cenário demográfico atual do Brasil apresenta um rápido crescimento da população idosa. A estimativa é de que em 2030 teremos uma pirâmide etária semelhante à de países desenvolvidos, e até 2060 o número de brasileiros acima

de 65 anos deve quadruplicar (CENSO 2010). O Paraná segue o mesmo padrão acelerado de envelhecimento populacional. O estado tem 1,3 milhões de habitantes com mais de 60 anos (11,2% da população paranaense total) (IDOSO, [S.d.]).

1.3 JUSTIFICATIVA

O processo de envelhecimento pelo qual passa a população brasileira e a história natural do câncer de mama têm impacto direto no perfil epidemiológico de saúde da população feminina, o que justifica a importância dos estudos de análise base populacionais nas avaliações epidemiológicas da incidência e mortalidade do câncer de mama, bem como para referenciação da população alvo para políticas públicas de rastreio da doença.

1.4 OBJETIVO

Nosso estudo teve como objetivo analisar, em base populacional, as taxas e a tendência de mortalidade por câncer de mama entre as faixas etárias das mulheres do estado do Paraná de 2000 até 2017.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A glândula mamária é composta por 15 a 25 lóbulos de glândulas tubuloalveolares compostas cuja função é a secreção do leite. Cada lóbulo é separado por tecido conjuntivo denso e possui um ducto excretor próprio que emerge em diferentes aberturas no mamilo (JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, 1995). O câncer de mama é uma doença heterogênea que possui variadas apresentações histológicas e pode afetar diferentes porções da glândula mamária. Tem uma etiologia multifatorial influenciada por fatores genéticos, hormonais e ambientais (KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, 2010).

2.1 ETIOLOGIA

As alterações genéticas são responsáveis por 5 a 10% dos diagnósticos de câncer de mama. Mulheres com susceptibilidade genética são mais propensas a possuir tumores bilateralmente, apresentar história familiar positiva - parentes de primeiro grau afetados – e desenvolver a doença antes da menopausa. Vários genes têm importância conhecida na hereditariedade do câncer de mama, dentre eles os genes supressores tumorais BRCA 1 e BRCA 2. Cerca de 33% das mulheres com câncer de mama hereditário apresentam mutações em pelo menos um deles. Essa forte associação ainda está sendo elucidada, mas acredita-se que tanto o BRCA1 quanto o BRCA2 funcionem em uma via comum de reparo do DNA. O câncer surge apenas quando ambos os alelos são inativados ou defeituosos. Outros genes envolvidos são o CHEK2, PTEN, PALB2, RAD51C, CDH1 e PPM1D. O HER2/NEU (*Human Epidermal growth factor receptor 2*) também é um proto-oncogene bem caracterizado. Esse gene é um membro da família do receptor do fator de crescimento da epiderme, e sua superexpressão está associada a um mau prognóstico (DE SILVA et al., 2019; KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, 2010; TESTA et al., 2020).

Os fatores hormonais associados ao câncer de mama são relacionados ao aumento da exposição ao estrogênio durante a vida sem o antagonismo da

progesterona. Os estrogênios estimulam a produção de fatores de crescimento que podem promover o desenvolvimento do tumor. Menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, terapia hormonal pós menopausa, uso de contraceptivos orais, gestação em idade avançada, etilismo, tabagismo e obesidade são fatores de risco bem estabelecidos. O câncer de mama também está diretamente associado ao processo de envelhecimento, apresentando taxas de incidência e mortalidade consideravelmente maiores em mulheres no período pós menopausa (DE SILVA et al., 2019; KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, 2010; TESTA et al., 2020).

2.2 CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

Histologicamente é classificado conforme sua infiltração na membrana basal do epitélio mamário em invasivos e não invasivos. Os não invasivos são o Carcinoma Ductal in Situ (CDIS) e o Carcinoma Lobular in Situ (CLIS). Ambos estão contidos na membrana basal e não invadem o estroma mamário ou vasos regionais. O CDIS tende a distorcer os espaços ductais e o CLIS tem caráter expansivo, mas não faz alteração nos ácinos dos lóbulos (KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, 2010).

Os invasivos são classificados principalmente em Carcinoma ductal invasivo, Carcinoma lobular invasivo, Carcinoma medular, Carcinoma colóide e Carcinoma tubular (KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, 2010). O Carcinoma ductal invasivo é o tipo mais comum, sendo responsável por mais de 80% dos casos de câncer de mama invasivos (EQUIPE ONCOLOGIA, 2014). Está associado ao CDIS e, raramente, ao CLIS. Geralmente forma uma massa dura e palpável e microscopicamente é bastante heterogêneo, variando da formação de túbulos com núcleos de baixo grau até lâminas de células anaplásicas. Possui margens geralmente irregulares e pode ocorrer invasão dos espaços linfovasculares locais (KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, 2010). O carcinoma lobular invasivo é o segundo mais frequente – presente em 5 a 10% dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). É constituído por células morfológicamente idênticas às células do CLIS e a maioria dos casos estão associados ao tumor in situ adjacente. Os outros subtipos são menos frequentes (KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, 2010).

A classificação histológica, o grau de diferenciação celular, o tamanho do tumor, disseminação para linfonodos regionais e metástases são fatores importantes que influenciam no prognóstico do câncer de mama, com os avanços dos estudos moleculares nos últimos 20 anos, mais alguns entraram nessa lista, como a presença de receptores hormonais nas células tumorais (estrogênio e progesterona), receptores para o HER2/NEU e o valor do Ki67, que representa o potencial biológico de proliferação das células neoplásicas (BARRETO-NETO et al., 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

2.3 CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

Estão descritos, classicamente, quatro principais subtipos moleculares de câncer de mama: Luminal A, Luminal B, Triplo negativo e HER2 +. O subtipo Luminal A possui o melhor prognóstico, com taxas de sobrevida mais elevadas e baixa recorrência. Apresenta receptores estrogênicos (RE) positivos e/ou receptores progesterônicos (RP) positivos; HER2 negativo; ki67 <14%. Por apresentar RE+, o tratamento normalmente envolve hormonioterapia (BARRETO-NETO et al., 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Pacientes com tumores Luminal B são normalmente diagnosticados em estágios mais avançados da doença e apresentam infiltração em linfonodos. Mesmo assim, comparativamente, possuem taxas mais altas de sobrevida em cinco anos. Os tumores luminais B possuem RE + e/ou RP +; HER2 + e/ou ki67 >14% (BARRETO-NETO et al., 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O terceiro subtipo, Triplo negativo, ocorre geralmente em mulheres mais jovens e de descendência africana. São chamados assim pois as células tumorais não expressam receptores hormonais nem HER2 e, devido a isso, não podem ser tratados com terapia hormonal ou imunobiológica anti-HER2, como o Transtuzumab ou Lapatinib. Possuem um prognóstico pior em comparação aos subtipos luminais, com relação à sobrevida em cinco anos (BARRETO-NETO et al., 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Os tumores HER2 + possuem apenas este gene positivo. O prognóstico deste tumor é mais reservado em relação aos subtipos luminais pois apresenta maiores taxas de recidiva e metástases, porém responde a imunobiológicos (BARRETO-NETO et al., 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

2.4 PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

Atualmente, o estadiamento TNM, o estudo histológico, a imunohistoquímica, o valor prognóstico do Ki67 e o quadro clínico da paciente são parâmetros que determinam o grau de agressividade do tumor e definem o tratamento mais adequado para o câncer de mama. As opções terapêuticas incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico – quimioterapia e hormonioterapia.

O diagnóstico precoce permite o início do tratamento do tumor em estágios mais iniciais da doença e ainda é a principal estratégia para uma diminuição efetiva da morbimortalidade do câncer de mama (BARRETO-NETO et al., 2014).

3 METODOLOGIA

Realizou-se um estudo retrospectivo de série temporal para analisar, em base populacional, a tendência das taxas de mortalidade por câncer de mama entre as faixas etárias das mulheres do estado do Paraná, do período de 2000 até 2017.

Foram selecionados todos os óbitos registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade do Paraná/DATASUS, SIM da tabulação a partir de 1999, que tiveram como causa base o Câncer de Mama (CID10 código: C50). As informações da população feminina do Estado do Paraná foram obtidas a partir do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) com base nos Censos demográficos de 2000 e 2010 e nas Projeções Populacionais Intercensitárias para os anos não censitários.

Com essas informações foram calculadas as taxas de mortalidade por 100 mil mulheres, para cada faixa etária, durante todos os anos do estudo. Para esse cálculo foi utilizado o programa Excel versão 2007.

As análises foram realizadas em seis grupos de idade (25 a 34; 35 a 44; 45 a 54; 55 a 64; 75+) utilizando os critérios de estratificação etária da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 10 em 10 anos. Mulheres da faixa etária de 15 a 24 anos foram excluídas da análise devido à insuficiência de dados durante o período estudado.

Para as análises de tendência foram calculadas as taxas anuais de mortalidade, que foram consideradas como variáveis dependentes (y), sendo os anos do período estudado a variável independente (x). As taxas de mortalidade foram padronizadas pelo método direto.

Inicialmente, procedeu-se à análise de tendência com o programa *Joinpoint* versão 4.8.0.1, fornecido pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, com acesso gratuito (<http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>). Este programa estima a Variação Percentual Anual (VPA ou APC de *Annual Percent Change* em inglês) de uma regressão linear segmentada (*jointpont regression*) e identifica pontos de inflexão por métodos estatísticos intensivos.

Além disso, o programa também fornece um intervalo de confiança de 95% em torno do APC para determinar se o APC para cada segmento difere significativamente de zero.

3.1 JOINPOINT

O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos estabelece uma metodologia sistemática para caracterizar tendências em estudos sobre incidência e mortalidade por câncer. Esta metodologia é aplicada globalmente em pesquisas sobre câncer e está contida em um documento público chamado *Cancer Trends Progress Report* (NATIONAL CANCER INSTITUTE, NIH, DHHS, BETHESDA, 2020). Baseados nos valores do APC, o *Cancer Trends Progress Report* caracteriza as tendências da série objeto do estudo tomando em consideração os seguintes critérios:

A. Se o valor absoluto do APC for menor ou igual a 0,5% ao ano (quer dizer $-0,5 \leq \text{APC} \leq 0,5$), e o APC não for estatisticamente significativo, a tendência da série é considerada como estável.

B. Quando o valor do APC for maior que 0,5% ao ano em valor absoluto (isto é, se $\text{APC} < -0,5$ ou $\text{APC} > 0,5$), e o APC não for estatisticamente significativo, a tendência da série é considerada como de variação não significativa.

C. Se o APC for estatisticamente significativo e significativamente positivo, o caracterizamos como tendência de aumento.

D. Variações com APC estatisticamente significativo e significativamente negativo, caracterizamos como tendência de diminuição.

Em geral, dizemos que o APC é significativamente diferente de zero se $\text{APC} < -0,5$ ou $\text{APC} > 0,5$. Também fica estabelecido que o APC é estatisticamente significativo se $p < 0.05$ usando um t-teste.

Embora essas categorizações sejam um tanto arbitrárias, elas fornecem um método consistente para caracterizar tendências em medidas díspares. Além disso, a significância estatística e valor absoluto da mudança para tendências de

incidência e mortalidade foram utilizados para garantir consistência com todas as principais publicações sobre tendências nacionais de câncer.

Cada ponto de inflexão reflete as alterações no incremento ou no declínio das taxas de mortalidade. O Critério de Informação Bayesiana foi utilizado para encontrar os pontos de inflexão. Para a escolha dos modelos foram considerados os pontos de alteração da tendência que apresentavam nível de significância estatística de 5%.

3.2 REGRESSÃO LINEAR SIMPLES

Para complementar as análises de tendência, procedeu-se com os modelos de regressão linear simples. Nas equações ($y = a + bx$) das retas dos modelos, “x” recebeu o valor mínimo de 0 no ano 2000 e o máximo de 17 no ano 2017. O valor (b) que multiplica “x” em cada equação é o coeficiente de inclinação da reta: quanto maior o módulo de “b”, mais inclinada para cima, de esquerda à direita é a reta. Valores negativos de “b” indicam inclinação para baixo, o que é equivalente ao declínio na tendência da taxa nesse período. Valores positivos de “b” indicam inclinação para cima, o que é equivalente ao aumento na tendência da taxa nesse período. A probabilidade (p) de “b” ser estatisticamente igual ao zero é equivalente ao fato de não ter ocorrido mudança nas taxas ao longo do tempo.

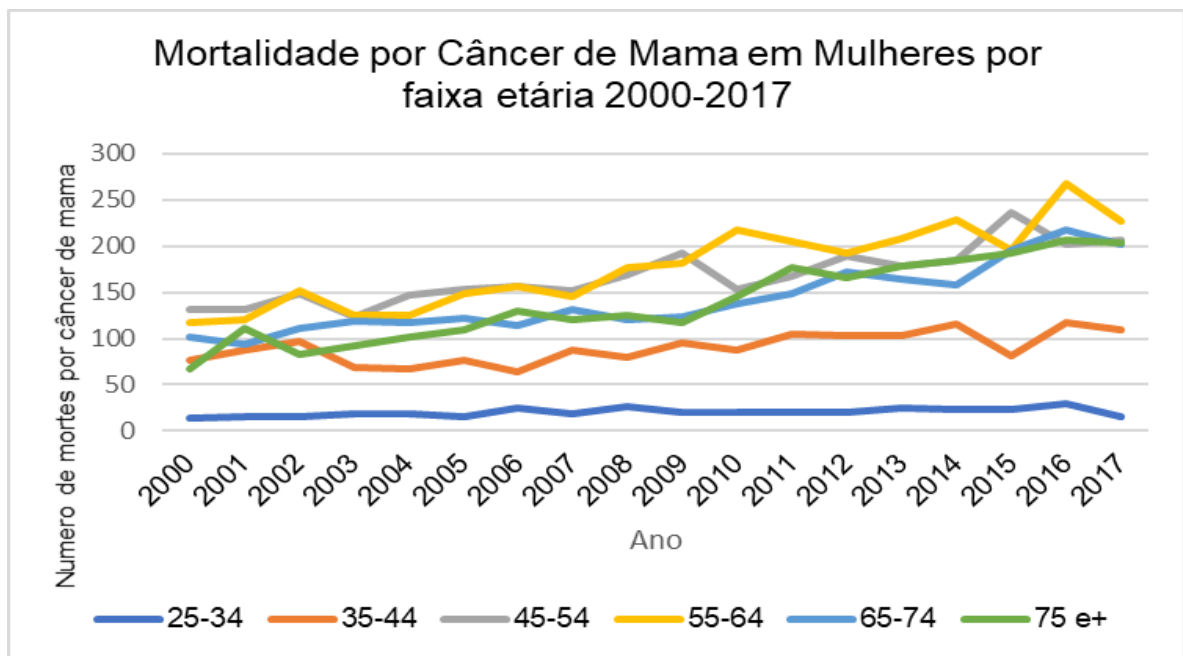
As equações de tendência linear e as estatísticas de ajuste do modelo (valor de R^2 e o p-valor do teste F de adequação do modelo) foram obtidas com o programa SPSS, versão 19.0. Os níveis de significância adotados foram de 5% e 10%.

4 RESULTADOS

Os resultados obtidos na avaliação da série histórica de mortalidade por câncer de mama do estado do Paraná, entre 2000 e 2017, indicam discrepâncias entre os padrões observados para as mulheres idosas e para as mais jovens.

No gráfico 1 podemos observar o número de óbitos por faixa etária ao longo do período de estudo. A faixa etária de 45 a 54 anos obteve os maiores valores brutos de morte nos anos de 2000, 2001, 2004, 2005, 2007, 2009, 2015, enquanto nos demais anos as mulheres de 55 a 64 anos apresentaram mais óbitos registrados. Nota-se também na série temporal que o número de mortes por câncer de mama apresentou uma reta com comportamento crescente em todas as faixas etárias.

GRÁFICO 1 - COMPORTAMENTO DA MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA



FONTE: O autor (2020)

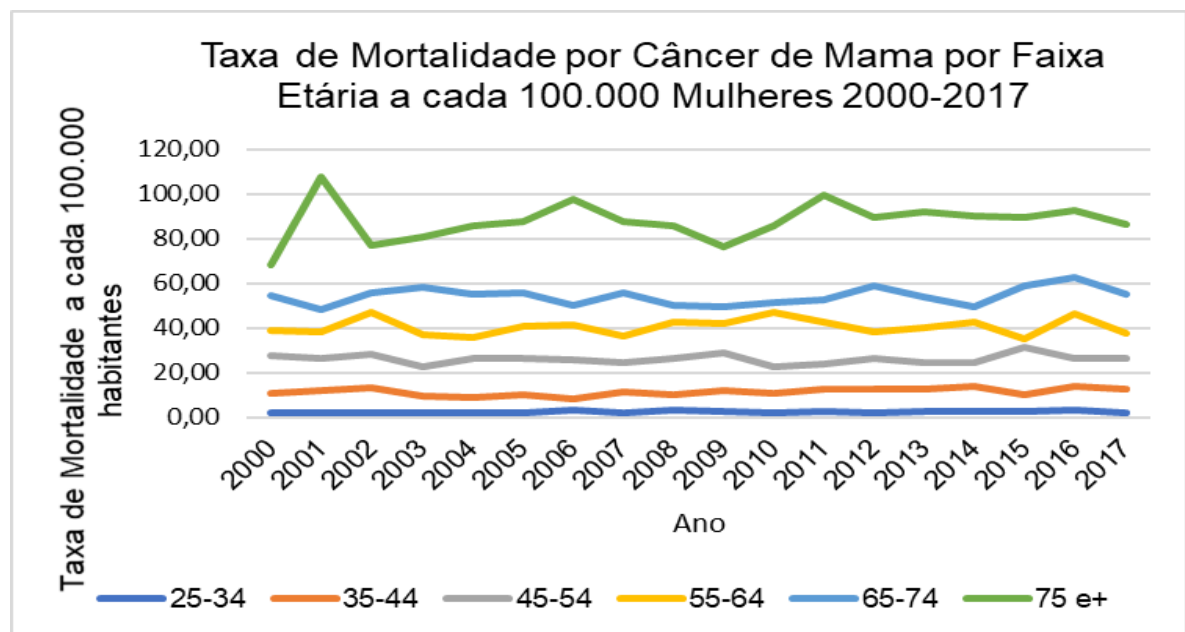
A tabela 1 mostra a variação do número de óbitos entre o primeiro ano (2000) de estudo e o último (2017). Observa-se que houve incremento no número de óbitos em todas as faixas etárias, sendo a de 75+ anos a com maior aumento (202,99%) e a de 25 a 34 anos a com o menor de 14,29%.

TABELA 1 - VARIACÃO (%) DA MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA PARA FAIXAS ETÁRIAS ESTUDADAS

Faixas Etárias	2000	2017	Variacão (%)
25-34	14	16	14,29%
35-44	77	109	41,56%
45-54	132	206	56,06%
55-64	118	226	91,53%
65-74	102	201	97,06%
75 e+	67	203	202,99%

FONTE: O autor (2020)

O gráfico 2 apresenta o comportamento das taxas de mortalidade a cada 100 mil mulheres em cada faixa etária. Nota-se que em todos os anos, quanto mais jovens as mulheres, menores são as taxas de mortalidade. Além disso, a taxa de mortalidade para mulheres com mais de 75 anos é relativamente maior se comparado com as demais taxas. Esse estrato etário também apresenta uma variação atípica entre os anos de 2000 a 2002.

GRÁFICO 2 - COMPORTAMENTO DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA

FONTE: O autor (2020).

A tabela 2 demonstra a variação das taxas de mortalidade de câncer de mama das mulheres, do Paraná, do ano de 2000 e 2017. Nota-se que nas faixas etárias de 45 a 54 anos e 55 a 64 anos houve uma variação negativa, enquanto em todas as outras foi positiva. A maior variação ocorreu na faixa etária de 75+ anos e a menor na de 45 a 54 anos, com -2,90%.

TABELA 2 - VARIÇÃO (%) DAS TAXAS DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA (POR 100 MIL) PARA FAIXAS ETÁRIAS ESTUDADAS

Faixas Etárias	2000	2017	Varição (%)
25-34	1,73	1,77	2,72%
35-44	11,05	12,84	16,16%
45-54	27,43	26,63	-2,90%
55-64	38,89	37,94	-2,45%
65-74	54,82	55,45	1,14%
75 e+	68,23	86,66	27,02%

FONTE: O autor (2020).

A tendência das taxas de mortalidade de cada uma das séries formadas pelos grupos etários no período foi analisada através do *Joinpoint*. Os resultados encontram-se na Tabela 3, que contém os valores da variação percentual anual (APC) assim como o intervalo de confiança para cada estrato etário.

TABELA 3 - VALORES DO APC DE ACORDO AJUSTE DO JOINPOINT. PARANÁ, 2000-2017

Variável	Faixa Etária	Joinpoints	APC	IC 95 % APC		P-Valor
				LI	LS	
Taxa Padronizada por câncer de mama	25-34	0	1.86*	0.1	3.7	0.0
	35-44	1	-6.44 (2000-2004)	-18.3	7.1	0.3
		(2004)	2.71* (2004-2017)	0.6	4.8	0.0
	45-54	0	0.1	-0.7	1.0	0.8
	55-64	0	0.3	-0.7	1.3	0.5
	65-74	0	0.4	-0.3	1.1	0.2
	75 +	0	0.4	-0.5	1.3	0.4

APC: *Average Percentual Change* – Variação Percentual Média. * p valor < 0,05. IC - Intervalo de Confiança. LI – Limite inferior. LS – Limite superior

FONTE: O autor (2020).

Estes modelos só apresentaram inflexão para a segunda faixa etária de 35 até 44 anos, e os modelos que correspondem ao resto das faixas etárias não apresentaram inflexão.

As análises efetuadas para os quatro últimos grupos etários (45 a 54, 55 a 64, 65 a 74, 75+) não apresentaram significância estatística no valor do APC, portanto temos que a tendência das séries nessas faixas etárias é considerada estável.

Quanto aos resultados observados nas faixas etárias onde o valor de APC apresentou significância estatística, foi possível identificar um incremento nas taxas de mortalidade das mulheres com idade superior a 25 e inferior a 34 anos no período entre 2000 e 2017 (APC =1,86; IC 95% 0,1 a 3,7). Para as mulheres com idade superior a 35 e inferior a 44 anos no período entre 2005 e 2017, observou-se tendência de aumento (APC = 2,71; IC 95% 0,6 a 4,8).

Para ampliar a informação obtida com o sistema *JoinPoint* sobre a tendência das séries dos quatro grupos etários onde o valor do APC resultou sem significância estatística, foi utilizada a informação gerada pelos modelos de regressão linear. Os resultados das equações dos modelos encontrados, valores de R^2 e os respectivos p-valores do teste F são apresentados por cada faixa etária na tabela 4.

TABELA 4 - RESULTADO DA ANÁLISE DE TENDÊNCIAS E MODELO AJUSTADO DA TAXA DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA EM MULHERES, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA NO ESTADO DE PARANÁ, PERÍODO 2000 – 2017

(continua)				
Variável	Grupo Etário	Modelo	R^2	p-valor
Faixa Etária	35-44 (período 2000-2007)	$y=2.859+0.002x$	0.191	0.893
	35-44 (período 2000-2003)	$y=1.451-0.052x$	0.106	0.674

TABELA 4 - RESULTADO DA ANÁLISE DE TENDÊNCIAS E MODELO AJUSTADO DA TAXA DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA EM MULHERES, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA NO ESTADO DE PARANÁ, PERÍODO 2000 – 2017

(conclusão)

Variável	Grupo Etário	Modelo	R ²	p-valor
Faixa Etária	35-44 (período 2004-2017)	$y=0.962+0.039x$ (*)	0.539	0.003
	45-54	$y=2.859+0.002x$	0.001	0.893
	55-64	$y=3.189+0.006x$	0.012	0.670
	65-74 (período 2000-2017)	$y=2.638+0.090x$	0.065	0.307
	65-74 (período 2009-2017)	$y=2.075+0.051x$ (**)	0.370	0.081
	75e+	$y=1.685+0.008x$	0.063	0.316

(*) Significativo ao 5%

(**) Significativo ao 10%

FONTE: O autor (2020).

Nas análises dos modelos construídos obtiveram-se resultados similares aos obtidos pelo sistema *Joinpoint*. O coeficiente da variável x em cada modelo construído indica a variação da taxa de mortalidade na série que corresponde ao grupo etário respectivo.

A equação da primeira reta, $y = 0,282 + 0,006x$, representa que a partir do ano 2000 ($x=0$), para cada ano do período desde 2001 até 2017, a taxa de mortalidade por câncer de mama no Paraná no grupo etário que representa as mulheres com idade superior a 25 anos e menor que 34 anos, aumentou 0,006 unidades em média, a partir do valor 0,282. Interpretações similares podem ser feitas com os valores obtidos em cada uma das retas construídas para cada grupo etário.

O valor de R² do modelo para o primeiro grupo etário é baixo, indicando um ajuste não muito bom. A significância do coeficiente da variável x ($p=0,04$), que representa o ano do período em estudo, e seu valor positivo sugerem um aumento das taxas de mortalidade do grupo etário nesse período. Resultado similar ao obtido com o sistema *Joinpoint* que mostra uma tendência de aumento nesse grupo etário para o período em estudo.

Quando se ajustou o modelo para a série do segundo grupo etário, o valor do R^2 do modelo ajustado foi baixo e o coeficiente da variável x resultou em não significativo.

Então se fizeram dois modelos, um modelo para o período 2000 até 2003, que não melhorou o ajuste feito no princípio, e outro modelo para o período 2004 até 2017, alcançando uma melhora substancial no ajuste e na significância da variável. Novamente o modelo indicou um aumento nas taxas da mortalidade da segunda faixa etária, mas apenas no período de 2004 até 2017, resultado similar ao obtido com o sistema *Joinpoint*, que ajustou um ponto de inflexão indicando uma tendência de aumento ao final do período considerado.

Enquanto aos modelos das séries do terceiro e quarto grupos etários o valor do R^2 de cada modelo ajustado foi baixo e o coeficiente da variável “ x ” resultou não significativo. Este resultado indica não ter ocorrido mudança nas taxas de mortalidade nesses grupos etários ao longo do tempo.

Na série do quinto grupo etário se apresentou uma situação similar ao ocorrido no segundo, o valor do R^2 do modelo ajustado foi baixo e o coeficiente da variável (x) resultou não significativo. Logo, se fizeram dois modelos, um modelo para o período de 2000 até 2008 e outro modelo para o período de 2009 até 2017. Com essa divisão do período original conseguiu-se uma melhora substancial no ajuste e na significância da variável para o segundo período. Com esse último modelo, pôde-se concluir que a taxa de mortalidade para as mulheres da faixa etária de 65 a 74 anos tem uma tendência de aumento, no período de 2009 a 2017. O sistema *Joinpoint*, nesse caso, não conseguiu os mesmos resultados pela falta de significância estatística no valor do APC.

5 DISCUSSÃO

Este estudo permitiu conhecer os padrões temporais da mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Paraná durante o período de 2000 a 2017. Em primeira análise os resultados evidenciaram que mulheres da faixa etária de 45 a 54 e 55 a 64 anos registraram o maior número de óbitos durante o período estudado. Porém, quando calculadas as taxas de mortalidade por faixa etária, observou-se que o padrão da mortalidade aumentava de forma diretamente proporcional ao incremento da idade, como representam os gráficos 1 e 2.

O maior número de óbitos em faixas etárias mais baixas em primeira análise é explicado devido a maior população naqueles estratos etários. Quando realizado o cálculo da taxa de mortalidade e padronizado por 100 mil mulheres, percebe-se que o comportamento da mortalidade no Paraná segue proporcional à história natural da doença, que tem como padrão uma maior mortalidade em faixas etárias mais elevadas (FREITAS-JUNIOR et al., 2010).

Houve constatação de taxas de mortalidade mais elevadas em mulheres mais velhas também em outras regiões do país, ao avaliar-se a mortalidade de mulheres idosas nas regiões Sul e Sudeste no período entre 1980 e 2005, em que se observou magnitude elevada das taxas de mortalidade dessas mulheres (BASÍLIO e MATTOS, 2008).

Após estudo inicial realizou-se a interpretação da tendência das taxas de mortalidade por faixa etária ao longo do tempo, realizada através do método *Joinpoint* e regressão linear simples. A metodologia pelo *Joinpoint* tem sido amplamente utilizada na análise de séries temporais e tem como objetivo estimar modificações na tendência de acordo com a APC. Entretanto, uma desvantagem da utilização deste método de análise é a incerteza na estimativa do número dos pontos de inflexão, que muitas vezes não corresponde à variação real (TIWARI et al., 2005).

Os modelos de regressão linear têm como uma de suas vantagens o alto poder estatístico que apresentam e, embora a colinearidade entre os dados possa

ser citada como uma desvantagem, ela pode ser evitada por meio da centralização da série histórica (LATORRE e CARDOSO, 2001).

A utilização desses dois modelos possibilitou que a análise da variação percentual anual das taxas fosse complementada pela observação de oscilações discretas, verificadas somente por meio do método de regressão (FERREIRA e MATTOS, 2015).

Observou-se que a mortalidade por câncer de mama possui uma tendência de crescimento em mulheres de três estratos etários: 25 a 34, 35 a 44 e 65 a 74 anos, com um APC que varia entre as faixas etárias, aumentando conforme a idade aumenta. Essa tendência é semelhante ao encontrado por Martins et al., que avaliaram a tendência de mortalidade no Brasil comparando dois grupos etários: mulheres com 50 anos ou menos e com mais de 50 anos, e constataram uma tendência crescente de mortalidade em ambos. No entanto, mulheres mais velhas apresentaram uma tendência de aumento maior que as mais jovens (MARTINS et al., 2013).

Os resultados encontrados por Gonçalves et al. (GONÇALVES et al., 2007) indicaram também que há tendência de aumento da mortalidade por câncer de mama nos três Estados da Região Sul do Brasil, com taxa de 0,47 de aumento de óbitos por ano, independente do Estado.

O Paraná exhibe altos níveis de industrialização e, de acordo com a última pesquisa publicada pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), em 2008, possui o sexto maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) entre os estados brasileiros. Isso coincide com uma maior perspectiva de vida e um conseqüente envelhecimento da população. Segundo o Censo do IBGE do ano de 2000, o Paraná contabilizou 428.326 mulheres com mais de 60 anos. Já no Censo de 2010 houve um aumento de 48% dessa população.

A mamografia é o principal método de redução de mortalidade pela doença e o estado do Paraná, em 2012, registrou um percentual de cobertura mamográfica (razão entre o número de exames realizadas e de exames esperados) de apenas 35,9%, bem abaixo dos 70% recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (BUDEL, [S.d.]). É indispensável ampliar a cobertura dos serviços de

rastreamento no estado e a oferta do modelo de rastreamento organizado (caracterizado pela busca ativa da população-alvo) em detrimento do rastreamento oportunístico (realizado por ocasião de uma consulta médica), método de rastreamento predominante no Brasil (SILVA, Ronaldo Corrêa Ferreira e HORTALE, 2012).

Os métodos de rastreamento do câncer de mama no Paraná, seja no âmbito do SUS ou no sistema suplementar, deve priorizar os critérios técnicos, econômicos, sociais e éticos em relação ao critério político, e o descumprimento desses princípios pode acarretar problemas de implantação, alcance insuficiente da população-alvo, insatisfação dos usuários e desperdício de recursos públicos, gerando um descontrole do crescimento da mortalidade da doença (SILVA, Ronaldo Corrêa Ferreira e HORTALE, 2012).

Considerando-se a transição demográfica pela qual passa o estado do Paraná, que constitui fator importante no entendimento do perfil epidemiológico do câncer de mama, os resultados obtidos no presente trabalho evidenciaram uma mortalidade maior em mulheres mais velhas e com tendência de crescimento da mortalidade em mulheres de 65 a 74 anos, porém houve também uma tendência de aumento para mulheres mais jovens, dos grupos etários de 25 a 34 e 35 a 45 anos.

Há necessidade de investigação de variáveis que possam estar potencialmente relacionadas às tendências em crescimento da mortalidade nos grupos de mulheres mais jovens, tais como fatores comportamentais relacionados à procura do serviço de saúde e à adesão ao tratamento por parte dessa população no estado, assim como ampliar a atenção às mulheres da faixa etária de 65 a 74 anos, que apresentaram a segunda maior taxa de mortalidade entre os grupos de idade estudados e o maior aumento médio anual.

Para ambos os casos, é importante expandir a disponibilidade e ampliar o acesso aos serviços de detecção precoce, além de reforçar a importância da notificação compulsória do câncer de mama aos profissionais de saúde para que haja o correto controle de crescimento da doença.

6 CONCLUSÃO

Considerando os resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir que as taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Paraná são diretamente proporcionais às faixas etárias, evidenciando uma mortalidade maior em mulheres mais velhas.

Quando analisado o comportamento das tendências da mortalidade por faixa etária, constatou-se que a mortalidade por câncer de mama possui uma tendência crescente, com significância estatística, em mulheres de 25 a 34, 35 a 44 e 65 a 74 anos, com um aumento médio que difere entre elas. Dentre essas, a faixa etária de 25 a 34 apresentou o menor aumento médio anual, enquanto a faixa de 65 a 74 anos o maior. No entanto, para os grupos que incluem mulheres de 25 a 34 e 65 a 74 anos a tendência não foi uniforme durante todo o período.

REFERÊNCIAS

BARRETO-NETO, Nestor José de Souza e colab. **Perfil epidemiológico dos subtipos moleculares de carcinoma ductal da mama em população de pacientes em Salvador, Bahia.** Revista Brasileira de Mastologia, v. 24, n. 4, p. 98–102, 2014.

BASÍLIO, Denise Vianna e MATTOS, Inês Echenique. Câncer em **mulheres idosas das regiões Sul e Sudeste do Brasil: Evolução da mortalidade no período 1980 - 2005** . Revista Brasileira de Epidemiologia . [S.l.]: scielo . , 2008

BENZ, Christopher C. **Impact of aging on the biology of breast cancer.** Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 66, n. 1, p. 65–74, 2008.

BUDEL, Vinicius Milani. **Câncer de mama diagnóstico precoce mamografia.** Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-05/cancer_mama.pdf>. Acesso em: 17 set 2020.

DE OLIVEIRA SANTOS, Marcell. **Estimativa/2020 – Incidência de Câncer no Brasil.** [S.l: s.n.], 2020. v. 66.

DE SILVA, Sumadee e TENNEKOON, Kamani Hemamala e KARUNANAYAKE, Eric Hamilton. **Overview of the genetic basis toward early detection of breast cancer.** Breast Cancer: Targets and Therapy, v. 11, p. 71–80, 2019.

EQUIPE ONCOGUIA. **Câncer de Mama Invasivo.** Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer-de-mama-invasivo/1387/34/>>. Acesso em: 24 jun 2020.

FERREIRA, Daniele Bittencourt e MATTOS, Inês Echenique. **Tendência da**

mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1996-2011. *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 20, n. 3, p. 895–904, 2015a.

FERREIRA, Daniele Bittencourt e MATTOS, Inês Echenique. **Tendência da mortalidade por câncer de mama em mulheres no estado do Rio de Janeiro, Brasil, 1996-2011.** *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 20, n. 3, p. 895–904, 2015b.

FOROUZANFAR, Mohammad H e colab. **Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis.** *The Lancet*, v. 378, n. 9801, p. 1461–1484, 22 Out 2011. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61351-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61351-2)>.

FREITAS-JUNIOR, Ruffo e colab. **Incidence trend for breast cancer among young women in Goiânia, Brazil .** *Sao Paulo Medical Journal* . [S.l.]: scielo . , 2010
GEBRIM, Luiz Henrique. **A detecção precoce do câncer de mama no Brasil.** [S.l.: s.n.], 2016. v. 32.

GONÇALVES, Andrea T. Cadaval e colab. **Câncer de mama: mortalidade crescente na Região Sul do Brasil entre 1980 e 2002.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, n. 8, p. 1785–1790, 2007.

IDOSO, Conselho Estadual dos Direitos Do. **O Idoso no Paraná.** Disponível em: <<http://www.cedi.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=2>>. Acesso em: 25 jun 2020.

INCA. **Detecção precoce do câncer de mama.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/acoes-de-controlado/deteccao-precoce>>. Acesso em: 24 jun 2020.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica.** 8. ed ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LATORRE, Maria do Rosário Dias de Oliveira e CARDOSO, Maria Regina Alves. **Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 4, n. 3, p. 145–152, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2001000300002&nrm=iso>.

MAKDISSI, Fabiana Baroni e colab. **Breast cancer survival in a brazilian cancer center: a cohort study of 5,095 patients**. Mastology, v. 29, n. 1, p. 37–46, 2019.

MARTINS, Camilla Albuquerque e colab. **Evolução da Mortalidade por Câncer de Mama em Mulheres Jovens: Desafios para uma Política de Atenção Oncológica**. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 59, n. 3, p. 341–349, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA CONJUNTA Nº 04, DE 23 DE JANEIRO DE 2018**. 2018.

NATIONAL CANCER INSTITUTE, NIH, DHHS, BETHESDA, MD. **No Title Cancer Trends Progress Report**. Disponível em: <<https://progressreport.cancer.gov>>. Acesso em: 5 maio 2020.

RELEASE, Press. **International agency for research on cancer**. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, v. 4, n. 1, p. 3–4, 2003.

SILVA, Ronaldo Corrêa Ferreira e HORTALE, Virginia Alonso. **Rastreamento do Câncer de Mama no Brasil : Quem , Como e Por quê ? Breast cancer Screening in Brazil : Who , How and Why ?** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 58, n. 1, p. 67–71, 2012. Disponível em:

<http://www.inca.gov.br/rbc/n_58/v01/pdf/10b_artigo_opinioao_rastreamento_cancer_mama_brasil_quem_como_por_que.pdf>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. **Sociedades brasileiras recomendam mamografia a partir dos 40 anos.** Disponível em: <sbmastologia.com.br/noticias/sociedades-medicas-brasileiras-recomendam-mamografia-anual-a-partir-dos-40-anos/>. Acesso em: 24 jun 2020.

Tab Net. Disponível em: <<http://www.tabnet.sesa.pr.gov.br/tabnetsesa/tabnet?sisistema/sim99diante/obito>>. Acesso em: 15 mar 2020.

TESTA, Ugo e CASTELLI, Germana e PELOSI, Elvira. **Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments.** Medical Sciences, v. 8, n. 1, p. 18, 2020.

THORNTON, Hazel e PILLARISSETTI, Raghu Ram. **“Breast awareness” and “breast self-examination” are not the same. What do these terms mean? Why are they confused? What can we do?** European Journal of Cancer, v. 44, n. 15, p. 2118–2121, 2008.

TIWARI, Ram C e colab. **Bayesian model selection for join point regression with application to age-adjusted cancer rates.** Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics), v. 54, n. 5, p. 919–939, 1 Nov 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1467-9876.2005.00518.x>>.

URBAN, Linei Augusta Brolini Dellê e colab. **Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 39, n. 10, p. 569–575, 2017.