



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**MORTALIDADE POR CÂNCER RELACIONADO AO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E VACINAÇÃO NO
BRASIL**

ITALO MATHEUS DIAS DE ANDRADE

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Gisele Aparecida Fernandes

Coorientadora: Dra. Maria Paula Curado

São Paulo, 2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente

Andrade, Italo Matheus Dias de.

MORTALIDADE POR CÂNCER RELACIONADO AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E VACINAÇÃO NO BRASIL. / Italo Matheus Dias de Andrade. São Paulo, 2024.

55f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Gisele Aparecida Fernandes.

1. câncer relacionado ao HPV, 2. vacinação, 3. mortalidade

CDU 616

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2779

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Italo Matheus Dias de Andarde

Título: MORTALIDADE POR CÂNCER RELACIONADO AO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E VACINAÇÃO NO BRASIL

Aprovado em: 24/07/2024

Banca Examinadora

Orientador: Gisele Aparecida Fernandes

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Ana Paula Sayuri Sato

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Membro da banca: Fabricio dos Santos Menezes

Instituição: Universidade Federal de Sergipe

Membro da banca: Leonardo de Mello Del Grande

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Gisele Aparecida Fernandes, pelo caminho, pela paciência, pela retidão, por me ajudar não apenas nas questões desse trabalho, mas, inclusive, da vida, mesmo não sabendo;

À minha coorientadora, Maria Paula Curado, pelos ensinamentos, por ser e estar;

Às minhas figuras divinas que posso chamar de amigas, Gabriela e Isabela;

À minha avó – não importam quantos títulos poderei ter, nunca estarei à altura;

À minha mãe, como se fosse todo o ar que respiro.

“(...) Se vim ao mundo, foi

Só para desflorar florestas virgens,

E desenhar meus próprios pés na areia inexplorada!

O que mais faço não vale nada”

Cântico Negro – José Régio

RESUMO

Introdução: No Brasil, há poucos estudos sobre tendências de mortalidade por câncer canal anal/ânus, vulva/vagina e pênis, relacionados ao papilomavírus humano (HPV), e, portanto, evitáveis, assim como câncer de colo de útero e orofaringe. No mundo, em 2012, estima-se que aproximadamente 100% dos cânceres de colo de útero, 88% dos cânceres de canal anal, 78% dos cânceres vaginais, 50% dos cânceres de pênis, 24,9% dos cânceres vulvares foram causados pelo HPV, enquanto, para o câncer de orofaringe, a fração atribuível varia, sendo mais elevada nos países desenvolvidos (mais de 40% na Europa e na América do Norte) e 13% na América Latina. No Brasil, a vacinação contra o HPV está incluída no Programa Nacional de Imunizações (PNI) desde 2014. **Objetivo:** Descrever as taxas e tendências de mortalidade por cânceres relacionados ao HPV no Brasil e suas Unidades da Federação de 1996 a 2019, bem como as doses das vacinas contra o HPV administradas no Brasil em 2022. **Métodos:** Os dados de mortalidade por cânceres relacionados ao HPV (C01-02, C05, C09-10, C21, C51-53, C60) foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Unidades da Federação com mais de cinco anos sem dados de mortalidade por cânceres relacionados ao HPV na base de dados do DATASUS foram excluídos da análise para cada local estudado. Foram calculadas taxas de mortalidade padronizadas por idade. A variação percentual anual média (AAPC) foi calculada usando o Programa de Regressão *Joinpoint*. O número de doses de vacinas aplicadas no Brasil e seus estados para HPV em mulheres e homens foi extraído da base de dados do DATASUS de acordo com o PNI. A cobertura vacinal total, bem como a cobertura de primeira dose (D1) e segunda dose (D2) em 2022, para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos, foi calculada pelo método de cobertura cumulativa estratificada por coorte etária. O numerador foi a soma cumulativa das doses de vacina administradas a cada coorte desde o primeiro ano em que se tornaram elegíveis. O denominador foi o número de meninas e meninos elegíveis residentes em cada localidade para vacinação em 2022. **Resultados:** No Brasil, durante o período estudado, ocorreram 214.513 mortes por cânceres relacionados ao HPV, incluindo 116.216 (54%) mortes por câncer de colo de útero, 74.437 (35%) por câncer de orofaringe, 9.546 (4%) por câncer de vulva/vaginal, 7.385 (3%) por câncer de pênis e 6.929 (3%) mortes por câncer anal. A Taxa Média Acumulada de mortalidade padronizada de todos os cânceres

relacionados ao HPV, no Brasil, nos primeiros cinco anos (1996 a 2000) foi de 4,733 por 100 mil habitantes e 5,180 por 100 mil habitantes nos últimos cinco anos da série histórica (2015 a 2019) com tendência de aumento (AAPC = 0,369; IC 95% 0,02-0,73). As taxas de mortalidade para os cânceres anais e de orofaríngeos em ambos os sexos, vulva/vaginal e pênis apresentaram tendência crescente, enquanto para o câncer do colo do útero permaneceu estável. Os maiores incrementos nas taxas de mortalidade por cânceres relacionados ao HPV concentraram-se nas regiões Norte e Nordeste. No Brasil, a cobertura vacinal contra o HPV na primeira dose para o sexo feminino foi de 76,71%, com maiores coberturas nos estados do Paraná (94,96%) e Santa Catarina (90,89%) e menores taxas no Acre (22,52%) e Amapá (61,79%). Para a segunda dose, a cobertura foi de 55,11%, sendo a maior cobertura no Paraná (77,53%) e a menor no Acre (21,55%). A cobertura vacinal contra o HPV, no sexo masculino, foi de 53,09% para a primeira dose e de 34,01% para a segunda dose. A maior cobertura foi observada no Paraná (59,22%), enquanto a menor no Acre (7,99%). **Conclusões:** No Brasil, a mortalidade por cânceres associados ao HPV apresentou estabilidade para o câncer do colo do útero e aumentos em todas as outras topografias. A vacinação manteve-se com baixa cobertura, especialmente entre os homens. **Palavras-chave:** câncer anal, câncer de ânus, câncer de colo de útero, câncer de orofaringe, câncer de pênis, câncer de vulva, câncer de vagina, HPV, mortalidade, tendências.

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, there are few studies on mortality trends due to the anal canal/anus, vulva/vagina and penis, cancers related to the human papillomavirus (HPV), and therefore preventable, as well as cancer of the cervix and oropharynx. In the world, in 2012, it is estimated that approximately 100% of cervical cancer, 88% of anal canal cancer, 78% of vaginal cancer, 50% of penile cancer, 24.9% of vulvar cancer are caused by HPV, while for oropharyngeal cancer the attributable fraction varies around the world, being highest in developed countries (more than 40% in Europe and North America), and 13% in Latin America (de Martel et al, 2017). In Brazil, HPV vaccination has been included in the National Immunization Program (PNI) since 2014. **Objective:** To describe the rates and trends of mortality from HPV-related cancers in Brazil and its states from 1996 to 2019, as well as the doses of HPV vaccines administered in Brazil in 2022. **Methods:** Data on mortality from HPV-related cancers (C01-02, C05, C09-10, C21, C51-53, C60) were extracted from the Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) of the Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). States with more than five years without data on mortality from HPV-related cancers in the DATASUS database were excluded from the analysis for each studied site. Age-standardized mortality rates were calculated. The average annual percent change (AAPC) was calculated using the Joinpoint Regression Program. The number of vaccine doses administered in Brazil and its states for HPV in females and males was extracted from the DATASUS database according to the PNI. The total vaccine coverage, as well as coverage for the first dose (D1) and second dose (D2) in 2022, for girls aged 9 to 14 years and boys aged 11 to 14 years, was calculated using the cumulative coverage method stratified by age cohort. The numerator was the cumulative sum of vaccine doses administered to each cohort since the first year they became eligible. The denominator was the number of eligible girls and boys residing in each locality for vaccination in 2022. **Results:** In Brazil, during the studied period, there were 214,513 deaths, including 116,216 (54%) deaths from cervical cancer, 74,437 (35%) from oropharyngeal cancer, 9,546 (4%) from vulva/vaginal cancer, 7,385 (3%) from penile cancer, and 6,929 (3%) deaths from anal cancer. Thus, the Average Mortality Rate of all the sites, in Brazil, in the first five years (1006 to 2000) was 4,733 with an increase to 5,180 in the last 5 years of the historical series (2015 to 2019) with an AAPC 0.369 (95% CI 0.02-0.73). Mortality

rates and AAPC for anal and oropharyngeal cancers in both sexes, vulva/vaginal and penile cancers showed an increasing trend, while cervical cancer remained stable. The highest increases in mortality rates for HPV-related cancers were concentrated in the northern and northeastern regions. In Brazil, the HPV vaccination coverage for the first dose among females was 76.71%, with higher coverage rates in the states of Paraná (94.96%) and Santa Catarina (90.89%), and lower rates in Acre (22.52%) and Amapá (61.79%). For the second dose, the coverage was 55.11%, with the highest coverage in Paraná (77.53%) and the lowest in Acre (21.55%). The HPV vaccination coverage for males was 53.09% for the first dose and 34.01% for the second dose. The highest coverage was observed in Paraná (59.22%), while the lowest was in Acre (7.99%). **Conclusions:** In Brazil, mortality from HPV-associated cancers demonstrated stability for cervical cancer and increases in all other topographies. Vaccination continued to have low coverage, especially among males. **Keywords:** anal cancer, anus cancer, cervical cancer, oropharyngeal cancer, penile cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, HPV, mortality, trends

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade para câncer de canal anal	28
Figura 2 – Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade para câncer de colo de útero.	31
Figura 3 – Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade para câncer de pênis,	4
Figura 4 – Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade para câncer de orofaringe.	37
Figura 5 – Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade para câncer de vulva/vagina.	40
Figura 6 – Cobertura vacinal contra HPV nos sexo feminino.	44
Figura 8 – Cobertura vacinal contra HPV nos sexo masculino.	47

LISTA DE GRAFICOS

Gráfico 1 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para todos os sítios, de 1996 a 2019	26
Gráfico 2 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para todos os sítios, de 1996 a 2019	26
Gráfico 3 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para câncer de canal anal, de 1996 a 2019	29
Gráfico 4 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para de câncer canal anal, de 1996 a 2019	29
Gráfico 5 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para de câncer de colo de útero, de 1996 a 2019.	32
Gráfico 6 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para câncer de colo de útero, de 1996 a 2019	32
Gráfico 7 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para de câncer de pênis, de 1996 a 2019	35
Gráfico 8 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para câncer de pênis, de 1996 a 2019	35
Gráfico 9 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para de câncer orofaringe, de 1996 a 2019	38
Gráfico 10 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para câncer de orofaringe, de 1996 a 2019	38
Gráfico 11 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para de câncer vagina/vulva, de 1996 a 2019	41
Gráfico 12 – Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para câncer de vagina/vulva, de 1996 a 2019	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variação Percentual Média Anual (AAPC) e Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco (1996-2000) e últimos cinco anos (2015-2019) para câncer de canal anal (C21) para os sexos feminino e masculino.	27
Tabela 2 – Variação Percentual Média Anual (AAPC) e Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco (1996-2000) e últimos cinco anos (2015-2019) para câncer de colo de útero (C53)	30
Tabela 3 – Variação Percentual Média Anual (AAPC) e Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco (1996-2000) e últimos cinco anos (2015-2019) para câncer de pênis (C60)	33
Tabela 4 – Variação Percentual Média Anual (AAPC) e Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco (1996-2000) e últimos cinco anos (2015-2019) para câncer de orofaringe (C01-02, C05, C09-10), sexos masculino e feminino	36
Tabela 5 – Variação Percentual Média Anual (AAPC) e Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco (1996-2000) e últimos cinco anos (2015-2019) para câncer de vulva/vagina (C51-52).	39
Tabela 6 – Cobertura vacinal contra HPV primeira dose, sexo feminino, no ano de 2022 para Brasil e Unidades da Federação.	42
Tabela 7 – Cobertura vacinal contra HPV segunda dose, sexo feminino, no ano de 2022 para Brasil e Unidades da Federação	43
Tabela 8 – Cobertura vacinal contra HPV primeira dose, sexo masculino, no ano de 2022 para Brasil e Unidades da Federação	45
Tabela 9 – Cobertura vacinal contra HPV segunda dose, sexo masculino, no ano de 2022 para Brasil e Unidades da Federação	46

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC	- <i>Average Annual Percent Change</i> (Mudança Percentual Anual Média)
CP	- Câncer de pênis
DATASUS	- Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
D1	- Primeira dose
D2	- Segunda dose
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HSM	- Homens que fazem sexo com homens
IDH	- Índice de Desenvolvimento Humano
PNI	- Programa Nacional de Imunizações
SIM	- Sistema de Informações sobre Mortalidade
TPMI 1	- Média das Taxas de Mortalidade Padronizada por Idade nos primeiros cinco (1996-2000)
TPMI 2	- Média das Taxas de Mortalidade Padronizada por Idade nos últimos cinco anos (2015-2019)
UF	- Unidade da Federação
UVA	- Luz ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Papilomavírus Humano (HPV) e vacinação	14
1.2 Câncer relacionado ao HPV	15
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Objetivos específicos	19
3 METODOLOGIA	20
3.1 Taxas e Tendências de mortalidade	20
3.2 Cobertura vacinal	21
3.3 Aspectos éticos	21
4 RESULTADOS	23
4.1 Taxas e Tendências de mortalidade de câncer relacionado ao HPV	23
4.1 Cobertura vacinal	25
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÃO	51
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

1. INTRODUÇÃO

1.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E VACINAÇÃO NO BRASIL

O HPV é um vírus DNA, circular, com genes que expressam proteínas precoces (*early* – E1 a E7) e tardias (*late* – L1 e L2) relacionada à carcinogênese (Oyouni, 2023). Estima-se que haja cerca de 600 milhões de pessoas infectadas pelo HPV no mundo, e que 80% da população sexualmente ativa já tenha entrado em contato com o vírus em algum momento da vida. O primeiro pico de incidência de infecção por HPV ocorre por volta da segunda década de vida e o segundo pico está entre a quinta e sexta década (WHO, 2023). É um vírus epiteliotrópico: a infecção se restringe ao epitélio, principalmente da região genital, ou seja, dá-se por contato pele-pele ou pele-mucosa (Cardial *et al.*, 2017). Existem mais de 200 subtipos de HPV, classificados em baixo e alto risco, de acordo com seu potencial oncogênico (Choi *et al.*, 2016).

Das neoplasias malignas humanas, tem-se que 20-25% estão relacionadas a infecções por micro-organismos. Dentre esses patógenos, o HPV tem posição de destaque, uma vez que é responsável por cerca de 30% de todos os cânceres relacionados a agentes infecciosos. Dessa forma, uma quantidade significativa de cânceres poderia ser evitada por meio de medidas profiláticas e/ou terapêutica desse agente, como a vacinação (Araldi *et al.*, 2018). O HPV está relacionado a cânceres de colo de útero, canal anal/ânus, orofaringe, pênis, vagina e vulva. (Liao *et al.*, 2022)

A infecção pelo HPV é considerada a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais comum no mundo (Roman *et al.*, 2021). Esse vírus é responsável por causar verrugas, papilomatose pulmonar, lesões pré-cancerígenas e câncer. Embora, a maioria das infecções por HPV não cause sintomas e se resolva espontaneamente, a infecção persistente por tipos de HPV oncogênicos, também conhecidos como HPVs de alto risco, são responsáveis por lesões pré-cancerígenas e câncer, especialmente os subtipos 16 e 18 (Serrano *et al.*, 2017).

No mundo, no ano de 2012, estima-se que, aproximadamente, 100% dos cânceres de colo de útero, 88% de canal anal/ânus, 78% vaginal, 50% peniano e 24,9% vulvares foram causados pelo HPV. O câncer de orofaringe, por sua vez, varia sua fração atribuível, sendo maior em países desenvolvidos (cerca de 40% na Europa e América do Norte) e 13% na América Latina (De Martel *et al.*, 2017). A prevalência do HPV varia de acordo com o risco populacional e a localização anatômica do corpo, mas ainda há uma profunda falta de dados de

HPV em muitas regiões geográficas do Brasil e para diferentes sítios anatômicos (Colpani *et al.*, 2020).

A identificação do HPV como etiologia de malignidades criou uma oportunidade de controle a partir da vacinação (Yang *et al.*, 2016). Desde 2014, a vacinação contra o HPV faz parte do Programa Nacional de Imunização (PNI), no escopo do Sistema Único de Saúde (SUS). Em princípio, o programa foi instituído para meninas e, em 2017, houve ampliação para meninos. Atualmente, encontra-se disponível para qualquer pessoa de 9 a 14 anos de idade, e até os 45 anos para pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea e pacientes oncológicos, além de vítimas de abuso sexual, pessoas portadoras de papilomatose respiratória recorrente e usuários de profilaxia pré-exposição contra o HIV, de 15 a 45 anos de idade (Brasil, 2024; Brasil, 2024). O esquema vacinal, no país, era considerado completo com duas doses até 2024, quando, seguindo recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), passou a ser em dose única (Brasil, 2022; Brasil, 2024). Apesar da política pública de saúde, há discrepâncias entre os estados brasileiros no alcance da cobertura vacinal (Moura *et al.*, 2022).

Estão disponíveis as vacinas tetravalente, quadrivalente e nonavalente (Oyouni, 2023). A vacina utilizada no Brasil, HPV quadrivalente (contra os subtipos 6, 8, 16 e 18), previne 70% dos cânceres do colo útero, 90% câncer anal, 63% do câncer de pênis (CP) e 90% das verrugas genitais (Ministério da Saúde, 2018). Após a vacina, Austrália, Europa, América do Norte e Nova Zelândia registraram redução significativa (aproximadamente, 90%) na infecção por HPV. Nos Estados Unidos e Austrália, a redução foi demonstrada em menos de quatro anos (Machalek *et al.*, 2018). Aparentemente, em média, após oito anos de vacinação, a incidência de verrugas causadas por HPV diminuiu (Drelet *et al.*, 2019). Aceita-se que o tempo para diminuição da incidência em seus cânceres relacionados seja maior, em média, 10 anos (Van Dyne *et al.*, 2018; Markowitz *et al.*, 2019).

A meta de cobertura vacinal no país é de 80% da população-alvo; entretanto, a cobertura com a segunda dose está em 41,8% para meninas e 13% para meninos (Ministério da Saúde, 2018). Segundo a OMS, a cobertura vacinal deve ser de 90%. Embora a vacinação esteja disponível, não induz resposta terapêutica forte o suficiente contra lesões bem estabelecidas (Yang *et al.*, 2016).

1.2 CÂNCER RELACIONADO AO HPV

Alguns cânceres como de colo do útero, anal, vaginal, orofaríngeo, vulvar e de pênis estão relacionados a infecção pelo HPV. Embora, os cânceres do colo do útero sejam na sua maioria evitáveis com rastreio, outras malignidades associadas ao HPV não têm quaisquer diretrizes de rastreamento (Liao *et al.*, 2022).

Os fatores de risco relacionados ao câncer de colo de útero são o início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros, uso prolongado de pílulas anticoncepcionais e história familiar positiva para este câncer (Cohen *et al.*, 2019). Já os principais fatores de risco associados para o câncer de pênis são a fimose e não ser circuncisado (Colberg, 2019), assim como tratamento de psoríase com luz ultravioleta (UVA), idade maior que 55 anos e retenção de esmegma (American Cancer Society, 2017). Existe associação do câncer de canal anal com o coito anal receptivo, imunossupressão (Hernandez-Ramirez *et al.*, 2017, Babiker *et al.*, 2021), e história de outros cânceres como colo de útero, vulvar ou vaginal (Wigfall *et al.*, 2018). Os principais fatores de risco para câncer de orofaringe são tabagismo, consumo excessivo de bebidas alcoólicas, idade maior que 50 anos e a infecção causada pelo HPV (Gillison, 2015). Para o câncer de vulva e vagina destaca-se a menopausa, idade maior que 60 anos e líquen escleroso (Virarkar *et al.*, 2022). A infecção pelo HPV é fator de risco comum ao câncer de colo de útero, canal anal/ânus, pênis, vagina/vulva e orofaringe sendo a ela o principal fator de risco para câncer de colo de útero (Fedrizzi *et al.*, 2017).

O câncer anal é raro e representa de 1 a 2% de todos os tumores colorretais, apesar dos dados de incidência e mortalidade para esta neoplasia, especificamente no Brasil, não serem claramente conhecidos (Visotto *et al.*, 2018). Embora a maior incidência ocorra em mulheres, tem aumentado rapidamente em homens jovens, com taxas maiores em localidades com minorias raciais e pobreza (Oliveira *et al.*, 2020). No Brasil, estima-se que número de casos de câncer de ânus/canal anal seja semelhante ao dos Estados Unidos, com incidência de 1,8 em cada 100 mil habitantes (Yotam *et al.*, 2019); a mortalidade aumenta 3,1% a cada ano, principalmente em pessoas acima de 50 anos, enquanto a incidência aumenta 1,9%, principalmente no grupo de 60-69 anos, sendo 80 vezes mais alta em homens que fazem sexo com homens (HSM) infectados pelo HIV, especialmente negros (Deshmukh *et al.*, 2021).

A ocorrência do câncer de pênis pode variar nas diversas populações do mundo. Nos países desenvolvidos, o tumor peniano apresenta baixa incidência, correspondendo a 0,3-1% das neoplasias malignas no homem (Cardona *et al.*, 2019), chegando a 2,8 - 6,8 casos a cada 100.000 no Ocidente, enquanto, no Oriente, estima-se 0,3/100.000 (Douglawi *et al.*, 2019), com incidências mais altas em regiões da África, Ásia e América do Sul (Andrade *et al.*, 2020). Esse

fato pode ser explicado devido às condições culturais e socioeconômicas destas regiões (Korkes *et al.*, 2020).

No Brasil, o câncer de pênis representa cerca de 2% dos casos de câncer em homens (Favorito *et al.*, 2018), acometendo principalmente homens das regiões Norte e Nordeste, maiores taxas de incidência e mortalidade no país (Andrade *et al.*, 2020), com destaque para o estado do Maranhão, no qual a taxa de incidência ajustada por idade é de 6,1/100 mil casos, sendo considerada uma das mais elevadas taxas de incidência de câncer de pênis no mundo (Coelho *et al.*, 2018).

Aproximadamente 90% dos cânceres do colo do útero ocorrem em países de baixa e média renda, que carecem de rastreamento organizado e programas de vacinação contra o HPV. Em países de alta renda, a incidência e mortalidade do câncer cervical declinaram cerca de 50% nos últimos 30 anos, desde a introdução dos programas formais de rastreamento (Cohen *et al.*, 2019). No mundo, tendências decrescentes foram observadas na incidência e mortalidade de câncer cervical de 1990 a 2019 (Zhang *et al.*, 2021). No Brasil, apesar de haver um programa de rastreamento bem estruturado, no período de 2012 a 2016, registrou-se um aumento do coeficiente de mortalidade, particularmente na faixa-etária de 50-54 anos. A região Norte apresentou as maiores taxas de mortalidade e incidência (Tallon *et al.*, 2020). Minorias raciais e étnicas, marginalizadas socioeconomicamente e aqueles em áreas rurais têm taxas díspares de vacinação, rastreamento e tratamento do câncer cervical, levando a resultados piores que impactam diretamente na incidência e mortalidade de doença (Olusola *et al.*, 2019; Buskwofie *et al.*, 2020).

Cerca de 95% dos cânceres de orofaringe são carcinoma de células escamosas localizados nas amígdalas, base da língua, palato mole e paredes posteriores e laterais da faringe (Marur *et al.*, 2016). Nas últimas décadas, o câncer de orofaringe relacionado ao HPV causou uma significativa mudança na epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço, uma vez que a incidência de neoplasia relacionadas ao HPV aumentou, enquanto a maioria das neoplasias não relacionadas ao HPV diminuíram ou permaneceram estáveis (Menezes *et al.*, 2021; Carvalho *et al.*, 2021). Na América Latina, o Brasil é um dos países com a maior taxa de mortalidade por esse tipo de câncer, porém um aumento significativo ocorreu em países considerados desenvolvidos (Perea *et al.*, 2021).

O câncer de vulva representa cerca de 5-8% dos cânceres ginecológicos, sendo mais comum após a menopausa. Nos últimos dez anos, houve um aumento de 0,6% na incidência de câncer vulvar por ano e um aumento de 1,2% nas taxas de mortalidade (Virarkar *et al.*, 2022). Da mesma forma, o câncer de vagina também é considerado raro, representando 1-2% das

neoplasias malignas genitais femininas. Para sua definição, é necessário que não haja evidência de câncer cervical ou vulvar, clínica ou histologicamente, nos últimos 5 anos (Adams, 2021)

Em 2022, no mundo, foram estimados 54.306 novos casos e 22.035 mortes por câncer de ânus e canal anal, 37.700 e 13.738 por câncer de pênis, 662.301 e 348.874 por câncer de colo de útero, 106.400 e 52.305 por câncer de orofaringe, 66.155 e 22.035 por câncer de vagina e vulva. No Brasil, foram estimados 3.138 novos casos e 820 mortes por câncer de ânus e canal anal, 1.688 e 547 por câncer de pênis e 18.715 e 9.900 por câncer de colo de útero, 5.648 e 3.495 por câncer de orofaringe, 1.894 e 707 por câncer de vagina e vulva (GLOBOCAN, 2022).

Embora, a vacinação tenha efeito sobre a incidência de cânceres após 10 anos de sua aplicação é importante conhecer os estados brasileiros onde a vacina não está sendo ofertada de forma adequada. Apesar do impacto da vacinação ser mais demorado na mortalidade, no Brasil esse indicador é considerado bem estabelecido e constantemente atualizado. Entretanto, existem escassos estudos sobre tendência de mortalidade por câncer relacionado ao HPV no país. Investigar as tendências de mortalidade é importante para nortear formulação de políticas sobre o controle do câncer atribuível ao HPV, como vacinação e rastreamento precoce.

2 OBJETIVOS

2.1. GERAL

Investigar as taxas e tendências de mortalidade para o câncer de colo de útero, canal anal/ânus, pênis, orofaringe, vulva e vagina no Brasil e Unidades da Federação, de 1996 a 2019, assim como as doses de vacinas aplicadas contra HPV no Brasil em 2022.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever as taxas de mortalidade de câncer relacionado ao HPV no Brasil e Unidades da Federação.
- Descrever a cobertura vacinal contra HPV para ambos os sexos, no Brasil, para o ano de 2022.
- Analisar as tendências de mortalidade de câncer relacionado ao HPV no Brasil e Unidades da Federação.

3 METODOLOGIA

Trata-se de estudo de série temporal, que utilizou informações de mortalidade por câncer de colo de útero (C53 C53.0 C53.2 C53.8 C53.9), canal anal/ânus (C21 C21.0 C21.1 C21.2 C21.8), pênis (C60 C60.0 C60.1 C60.2 C60.8 C60.9), vulva/vagina (C51-C52) e orofaringe (C01- 02, C05, C09-10) (De Souza *et al.*, 2013). De acordo com as topografias especificadas pelo Código Internacional de Doenças Décima Edição (CID-10) (Ministério da Saúde, 2022). As estimativas populacionais para as Unidades da Federação (UF) e Brasil entre 1996 e 2019 foram obtidas no site do DATASUS, que fornece estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e os dados de mortalidade foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde (Brasil, 2021).

3.1 TAXAS E TENDÊNCIAS DE MORTALIDADE

As taxas de mortalidade padronizadas por idade nas unidades da federação e no Brasil foram calculadas para cada um dos 24 anos da série histórica. A padronização por idade foi realizada pelo método direto com a população mundial padrão proposta por Segi (1960) e modificada por Doll (1966).

O Programa *Joinpoint Regression* foi usado para calcular as tendências temporais de mortalidade (National Cancer Institute, 2017). O modelo “*joinpoint*”, ou ponto de inflexão, é um dos filtros estatísticos usados em epidemiologia para amenizar a variabilidade presente em estudos de série temporal. O *software* ajusta os dados ao modelo de ponto de junção mais simples que eles permitem. Os testes de significância utilizam o método de Permutação de Monte Carlo. A *Average Annual Percent Change* ou AAPC (Variação Percentual Média Anual ou VPMA, em português) são os indicadores resultantes da aplicação do modelo, sendo este último o indicador norteador da tendência de mortalidade. Esse procedimento permitiu classificar as taxas de mortalidade em crescentes, decrescentes ou estáveis e quantificar a média anual de aumento ou diminuição das taxas e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Para apresentar as taxas de mortalidade neste trabalho, utilizou-se a Média das Taxas de Mortalidade Padronizadas por Idade nos primeiros cinco (1996-2000) e nos últimos cinco (2015-2019) anos da série histórica.

As Unidades da Federação que apresentavam mais de cinco anos sem dados sobre mortalidade na base do DATASUS foram excluídas da análise para cada sítio estudado.

Portanto, na região Norte, para o câncer de canal anal (C21), sexo feminino, foram excluídos: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins; na região Nordeste, Piauí e Sergipe; na região Centro-Oeste, no Mato Grosso e, na região Sudeste, no Espírito Santo. Para o mesmo sítio, sexo masculino, foram excluídas todas as UF das regiões Norte e Centro-Oeste e, na região Nordeste, Alagoas, Paraíba, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe. Para câncer de colo de útero (C53) foram excluídos Acre e Amazonas, ambos da região Norte. E câncer de pênis (C21), foram excluídos quatro estados da região Norte: Acre, Amapá, Rondônia e Roraima. Para o câncer de orofaringe (C01-02, C05, C09-10) foram excluídos os estados do Acre e Pará para ambos os sexos e Amapá e Tocantins para o sexo feminino. Enquanto, para o câncer de vulva/vagina (C51-C52) foram excluídos todos os Estados da Região Norte, exceto Pará, e, para câncer de orofaringe, sexo masculino, Acre e Pará, enquanto, para o sexo feminino, Acre, Pará e Tocantins.

3.2 COBERTURA VACINAL

Calculou-se a cobertura vacinal total, para primeira dose (D1) e segunda dose (D2) no ano de 2022, para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos, uma vez que os meninos tiveram aumento de faixa etária elegível apenas no final do ano de 2022. Para isso, utilizou-se o método da cobertura acumulada por coorte estratificada por idade recomendado pelo Ministério da Saúde através do PNI (Brasil, 2018). Os dados sobre vacinação contra o HPV e de população foram extraídos do site do DATASUS (Brasil, 2023). Esta metodologia consiste na identificação das coortes etárias, definidas como o conjunto de indivíduos elegíveis para vacinação, segundo recomendações do programa. O numerador foi a soma acumulada das doses vacinais aplicadas a cada coorte desde o primeiro ano em que se tornaram elegíveis. O denominador foi o número de meninas residentes em cada localidade (separando-se por UF, no DF e no país) elegíveis para vacinação, em 2022. Por exemplo, para calcular a cobertura vacinal para meninas com idade de 9 anos em 2022, utilizou-se o número de doses aplicadas e a população residente com esta faixa etária. Já, para as meninas com 14 anos em 2022, foram utilizadas, o total de doses aplicadas desde o momento em que se tornaram elegíveis, ou seja, em 2017 (aos 9 anos), 2018 (aos 10 anos), 2019 (aos 11 anos), 2020 (aos 12 anos) e em 2021 (aos 13 anos), além do número total de residentes com 14 anos em determinado local.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – AC Camargo Cancer Center e aprovado em 02/12/2021 (nº 3154/21), conforme consta no Anexo 1.

4 RESULTADOS

No Brasil e suas unidades federativas, para o período estudado, ocorreram 214.513 óbitos (100%) por cânceres relacionados ao HPV, sendo 116.216 mortes para câncer de colo de útero (54%), 74.437 para câncer de orofaringe (35%), 9.546 para câncer de vulva/vagina (4%), 7.385 para câncer de pênis (3%) e 6.929 mortes por câncer de ânus e canal anal (3%). Desta forma, a Taxa Média Acumulada de mortalidade padronizada de todos os cânceres relacionados ao HPV, no Brasil, nos primeiros cinco anos (1996 a 2000) foi de 4.733 por 100 mil habitantes e 5.180 por 100 mil habitantes nos últimos cinco anos da série histórica (2015 a 2019) com tendência de aumento (AAPC = 0,369; IC 95% 0,02-0,73).

A taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e faixa etária para todos os sítios, de 1996 a 2019, foi maior para o sexo feminino, com curvas semelhantes de aumento a partir de 30 a 34 anos, e pico de óbito na faixa etária de 60 a 64 anos para ambos os sexos, conforme os Gráficos 1 e 2.

4.1 TAXAS E TENDÊNCIAS DE MORTALIDADE DE CâNCER RELACIONADO AO HPV

O câncer de canal anal, para o sexo feminino, apresentou média das Taxas de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco (1996-2000) [TPMI 1] de 0,118 por 100 mil habitantes no Brasil, sendo as mais altas no Amazonas, Rio de Janeiro e Distrito Federal. Já a média das TPMI nos últimos cinco anos (2015-2019) [TPMI 2] foi 0,285 por 100 mil habitantes, sendo as mais altas no Amazonas, Pará e Maranhão. Para o sexo masculino, as maiores TMPI 1 foram no Rio Grande do Sul e Espírito Santo. Já a TMPI 2 foi maior no Rio Grande do Sul e Santa Catarina. O câncer de canal anal, no sexo feminino, apresentou tendência de estabilidade na mortalidade no estado de Amazonas, Mato Grosso do Sul e Rio de Janeiro e, para o sexo masculino, no Rio de Janeiro e Pernambuco. Nas demais UF, assim como no Brasil, houve tendência de aumento na mortalidade para ambos os sexos (Tabela 1; Figura 1). Em relação faixa etária, observa-se aumento na taxa de mortalidade padronizada em torno dos 35 a 39 anos, especialmente entre o sexo feminino, com leve declínio por volta de 70 a 74 anos e novo pico em 80 anos e mais (Gráfico 3). Durante os anos estudados, houve aumento na taxa de mortalidade em 2016, permanecendo em alta até o final do período analisado (Gráfico 4).

Para o câncer de colo de útero, no Brasil, a TPMI 1 foi 5,11 por 100 mil habitantes, sendo as mais altas no Amapá, Goiás e Mato Grosso; a TPMI 2 foi 5,345 por 100 mil habitantes. As maiores taxas de mortalidade estão concentradas nas regiões Norte e Nordeste. No período de estudo observou-se tendência de estabilidade na mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil. Enquanto a maioria dos estados do Centro-Oeste, Sudeste e Sul apresentaram tendência de declínio nas taxas de mortalidade, a maioria dos estados do Norte e Nordeste apresentaram aumento, com maiores incrementos nas taxas de mortalidade para Maranhão, Paraíba e Amapá (Tabela 2; Figura 2). Em relação a faixa etária houve aumento na taxa de mortalidade a partir de 25 a 29 anos, com pico entre 45 a 49 anos e 60 a 64 anos e retornando a declinar de 65 a 69 anos (Gráfico 5). O câncer de colo de útero apresentou as maiores taxas de mortalidade em comparação as demais topografias, porém com tendência de estabilidade (Gráfico 6).

No Brasil, a TPMI 1 para o câncer de pênis foi 0,314 por 100 mil habitantes, com maiores taxas de mortalidade encontradas em Alagoas, Mato Grosso do Sul e Tocantins, a TPMI 2 no Brasil foi de 0,438 por 100 mil habitantes, sendo as maiores em Alagoas, Pará e Maranhão. Observou-se tendência de aumento na mortalidade por câncer de pênis no país. Na região Norte, houve tendência de aumento no Amapá e Pará, e estabilidade no Tocantins. Na região Nordeste, todos os estados apresentaram tendência de aumento de mortalidade, exceto Pernambuco, onde houve estabilidade. No Centro-Oeste houve estabilidade, exceto em Goiás, que apresentou tendência de aumento. Nas regiões Sudeste e Sul, foi observado tendência de aumento na mortalidade apenas em Minas Gerais, tendo o restante das UF permanecido estável (Tabela 3; Figura 3). Considerando as faixas etárias para esse sítio, houve aumento na mortalidade a partir de 25 a 29 anos com declínio apenas de 75 a 79 anos e pico a partir de 80 anos (Gráfico 7) (Gráfico 8).

O câncer de orofaringe, no Brasil, apresentou TMPI 1 de 2,845 por 100 mil habitantes no sexo masculino, com as maiores taxas de mortalidade na região Sul e Sudeste. A TMPI 2 foi de 3,762 por 100 mil habitantes, sendo as maiores taxas no Espírito Santo e São Paulo. Para o sexo feminino, a TMPI 1 para câncer de orofaringe foi de 0,483 no país, sendo as maiores no Rio de Janeiro e Paraná. Já para a TMPI 2, no país foi de 0,667 por 100 mil habitantes com a maior no Espírito Santo. Em ambos os sexos, houve tendência de aumento na mortalidade por câncer de orofaringe, no Brasil e suas Unidades da Federação, com maiores incrementos nas taxas de mortalidade para os estados da região Norte e Nordeste (Tabela 4; Figura 4). A taxa de mortalidade por câncer de orofaringe foi maior entre os homens, porém em ambos os sexos houve aumento a partir de 40 a 44 anos, com pico de óbitos entre 60 a 64 anos e declínio entre 75 a 79 anos (Gráficos 9 e 10).

O câncer de vulva/vagina teve TPMI 1 de 0,356 por 100 mil habitantes no Brasil. Nas UF, as maiores taxas de mortalidade foram observadas no Rio Grande do Sul, seguido de São Paulo. A TPMI 2, por sua vez, foi 0,428, no país, com as maiores taxas de mortalidade em Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Observou-se tendência de aumento nas taxas de mortalidade para câncer de vulva/vagina para o Brasil. O único estado da Região Norte para o qual foi possível realizar o cálculo foi o Pará, onde se observou tendência de aumento, assim como em alguns estados do nordeste como Bahia, Ceará, Paraíba e Sergipe. Todos estados da região Centro-Oeste apresentaram estabilidade, na região Sul e Sudeste apenas Santa Catarina e Minas Gerais apresentaram tendência de aumento, os demais estabilidade (Tabela 5; Figura 5). A taxa de mortalidade para câncer de vulva/vagina apresentou aumento a partir dos 35 a 39 anos (Gráficos 11 e 12).

4.2 COBERTURA VACINAL

O número total de doses acumuladas de vacinas contra HPV aplicadas no Brasil, em 2022, foi de 16.482.012. Deste total, 6.554.283 e 4.734.236 foram para a primeira e segunda doses, respectivamente, para o sexo feminino. Enquanto para o sexo masculino foram 3.165.587 para a primeira dose e 2.027.906 para a segunda dose.

A cobertura vacinal, no Brasil, para a primeira dose no sexo feminino foi de 76,71%. As maiores coberturas foram registradas no Amazonas (81,67%), Roraima (87,39%) e Tocantins na Região Norte; Ceará (81,78%) e Paraíba (83,74%) na Região Nordeste; Distrito Federal (80,16%) na Região Centro-Oeste; Espírito Santo (82,77%) e Minas Gerais (86,21%) na Região Sudeste e Paraná (94,96%) e Santa Catarina (90,89%) na Região Sul (Tabela 6; Figura 6). A cobertura vacinal para segunda dose no Brasil foi 55,11%. As maiores coberturas foram encontradas no Paraná (77,53%), Santa Catarina (69,73%) e Minas Gerais (68,31%), e as menores no Acre (21,55%), Amapá (39,40%) e Rio de Janeiro (38,61%) (Tabela 7; Figura 6)

A cobertura vacinal contra HPV, no Brasil, para a primeira dose no sexo masculino foi 53,09%. As maiores coberturas foram encontradas no Paraná (77,66%), Santa Catarina (75,70%) e Espírito Santo (70,82%). Enquanto, as menores, no Acre (15,17%), Amapá (31%) e Sergipe (35,24%) (Tabela 8; Figura 7). Para a segunda dose a cobertura no país foi de 34,01%. Com as maiores coberturas no Paraná (59,22%), Santa Catarina (59,22%) e Espírito Santo (48,13%), e menores no Acre (7,99%), Amapá (16,89%) e Pará (21,68) (Tabela 9; Figura 7).

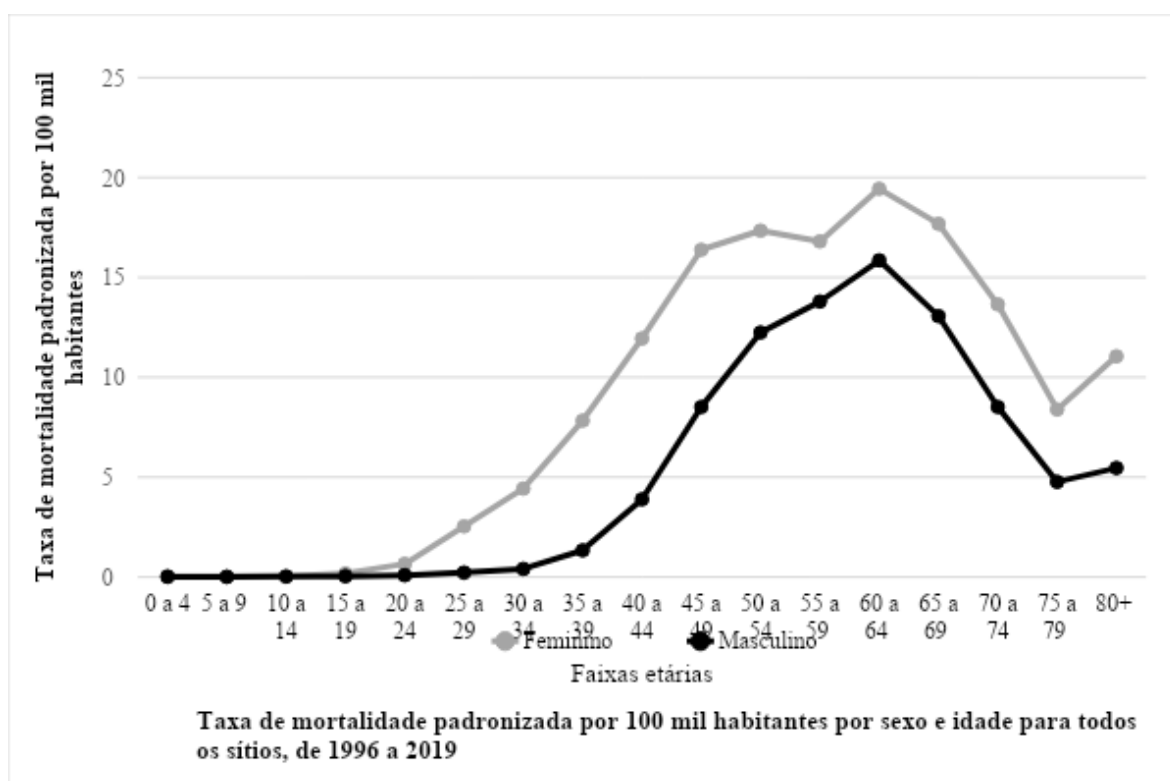


Gráfico 1 - Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para todos os sítios, de 1996 a 2019, Brasil

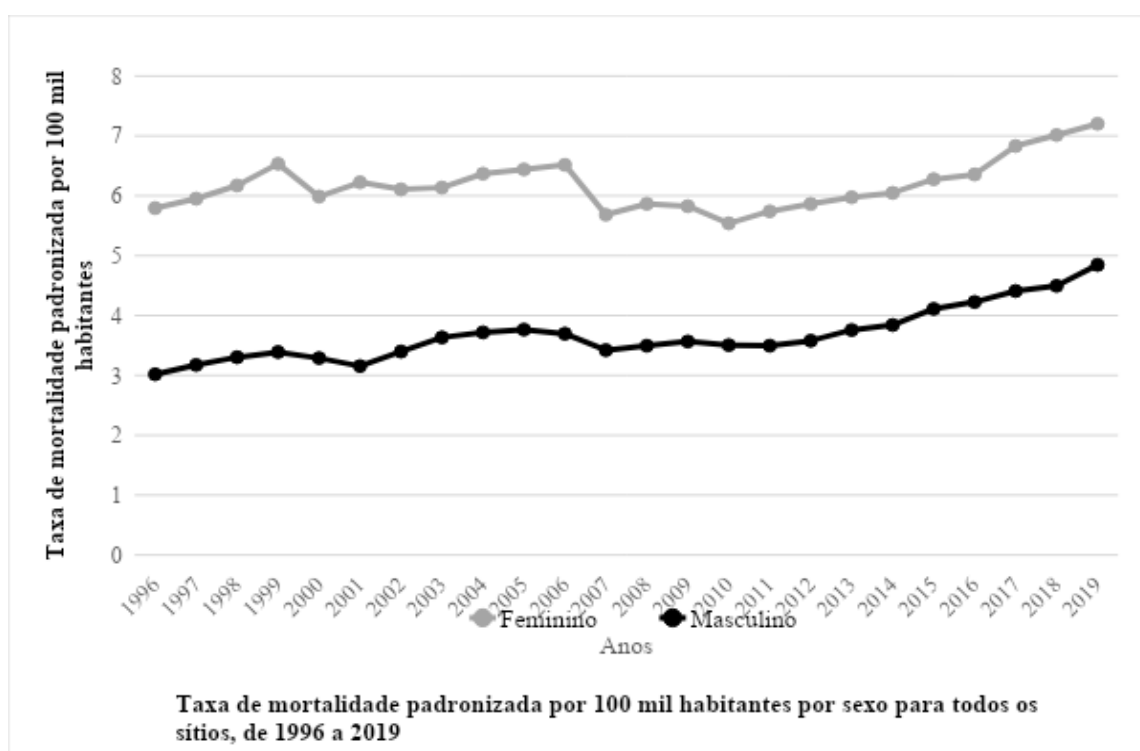


Gráfico 2 - Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para todos os sítios, de 1996 a 2019, Brasil.

Tabela 1 - Variação Percentual Média Anual (AAPC) e Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco (1996-2000) e nos últimos cinco anos (2015-2019) para câncer de canal anal (C21) para os sexos feminino e masculino.

	Feminino			Masculino		
	TMPI (1996-2000)	TMPI (2015-2019)	AAPC (IC 95%)	TMPI (1996-2000)	TMPI (2015-2019)	AAPC (IC 95%)
Brasil	0,118	0,285	4,6 (3,5 : 5,8)	0,069	0,214	6,4 (4,8 : 8,1)
Norte						
Amazonas	0,456	0,639	2,4 (-1,3:6,2)			
Pará	0,201	0,635	7,2 (5,0 : 9,5)			
Nordeste						
Alagoas	0,116	0,244	4,3 (0,2:8,6)			
Bahia	0,063	0,221	6,4 (4,0 : 9,1)	0,035	0,128	6,7 (4,1 : 9,4)
Ceará	0,082	0,231	6,5 (3,3 : 9,7)	0,078	0,262	7,1 (3,9 : 10,4)
Maranhão	0,078	0,443	8,9 (7,2 : 10,7)	0,055	0,172	6,8 (7,2 : 10,7)
Paraíba	0,066	0,261	6,8 (3,5 : 10,1)			
Pernambuco	0,114	0,281	4,6 (2,6 : 6,6)	0,071	0,088	0,6 (-2,8 : 4,1)
Rio Grande do Norte	0,118	0,264	5,3 (2,8 : 7,8)			
Centro-Oeste						
Goiás	0,084	0,153	2,4 (0,3 : 4,6)			
Mato Grosso do Sul	0,195	0,259	2,7 (-0,1 : 5,6)			
Distrito Federal	0,223	0,413	4,7 (1,4 : 8,1)			
Sudeste						
Espírito Santo				0,149	0,239	3,4 (0,9 : 5,9)
Minas Gerais	0,077	0,186	5,4 (3,3 : 7,6)	0,048	0,182	5,4 (3,3 : 7,6)
Rio de Janeiro	0,310	0,323	-0,1 (-1,4 : 1,2)	0,117	0,161	-0,1 (-1,4 : 1,2)
São Paulo	0,085	0,256	5,4 (3,9 : 6,9)	0,071	0,230	5,4 (3,9 : 6,9)
Sul						
Paraná	0,114	0,281	7,2 (5 : 9,0)	0,125	0,251	4,2 (1,3 : 7,3)
Santa Catarina	0,074	0,320	9,2 (6,0 : 12,6)	0,080	0,380	11 (7,7 : 14,3)
Rio Grande do Sul	0,215	0,261	2,1 (0,8 : 3,5)	0,136	0,300	3,4 (0,9 : 5,9)

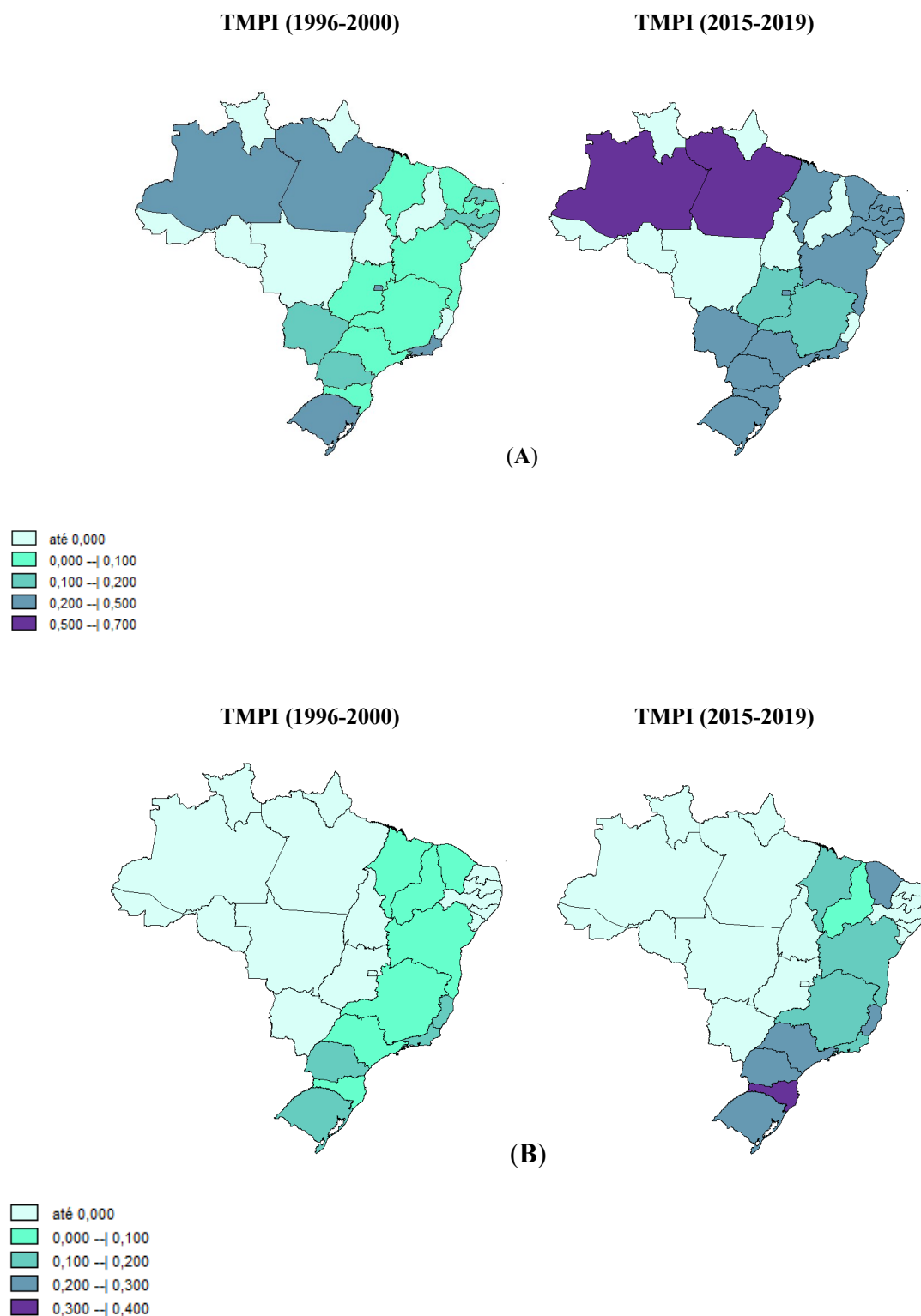


Figura 1 - Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco e nos últimos cinco anos para câncer de canal anal (C21) para os sexos feminino (A) e masculino (B).

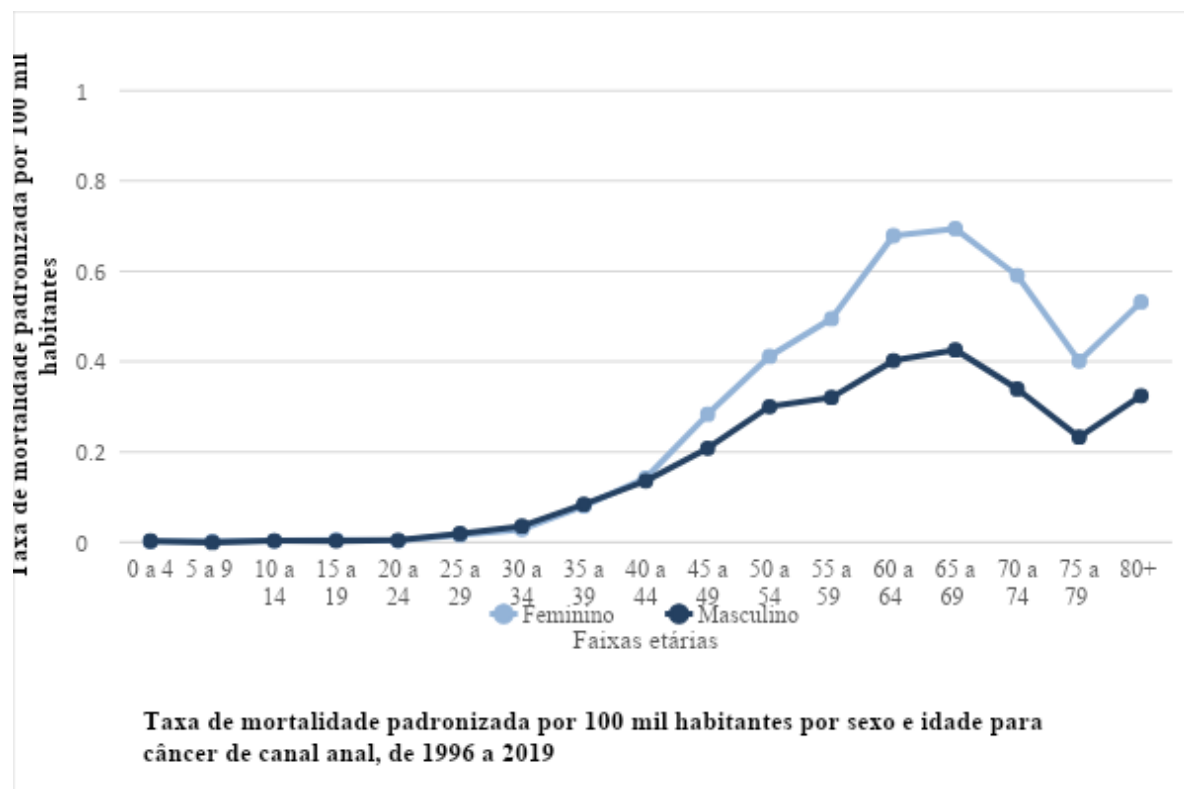


Gráfico 3 - Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para câncer de canal anal, de 1996 a 2019, Brasil.

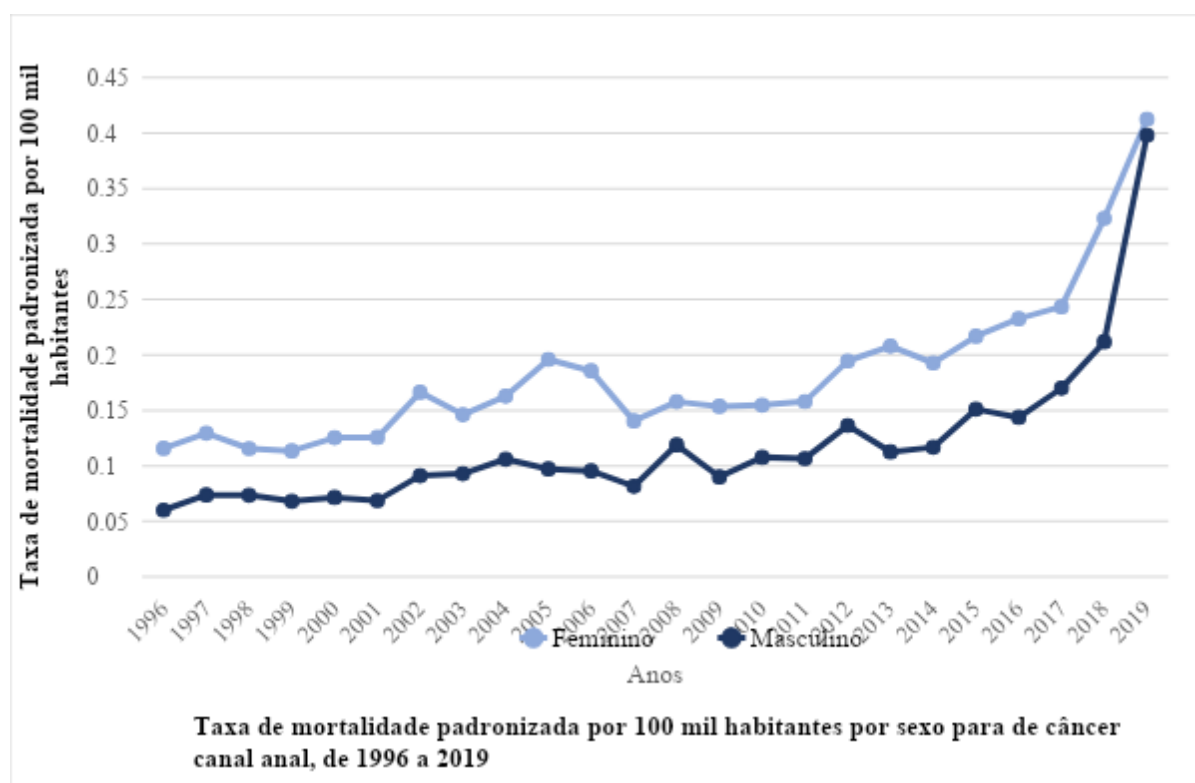


Gráfico 4 - Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para de câncer canal anal, de 1996 a 2019, Brasil.

Tabela 2 - Variação Percentual Média Anual (AAPC) e Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco (1996-2000) e nos últimos cinco anos (2015-2019) para câncer de colo de útero (C53).

	TMPI (1996-2000)	TMPI (2015-2019)	AAPC (IC 95%)
Brasil	5,111	5,345	0,1 (-0,3 : 0,5)
Norte			
Amapá	11,991	19,598	3,2 (2,4 : 3,9)
Pará	6,640	10,791	2,1 (1,6 : 2,6)
Rondônia	4,287	8,883	2,9 (1,5 : 4,4)
Roraima	6,363	13,143	2,5 (0,0 : 5,1)
Tocantins	4,871	9,708	2,3 (1,3 : 3,4)
Nordeste			
Alagoas	3,103	6,707	2,4 (1,3 : 3,4)
Bahia	3,792	5,163	- 0,5 (-0,8 : -0,2)
Ceará	3,845	6,144	1,6 (0,7 : 2,4)
Maranhão	4,832	10,829	3,6 (2,5 : 4,6)
Paraíba	1,696	5,751	4,9 (3,4 : 6,4)
Pernambuco	6,263	6,285	0,1 (-0,7 : 0,4)
Piauí	4,248	7,489	1,8 (0,8 : 2,7)
Rio Grande do Norte	4,669	5,372	1,0 (0,2 : 1,9)
Sergipe	5,646	6,985	0,2 (-0,9 : 1,3)
Centro-Oeste			
Goiás	7,018	6,430	-0,4 (-1,3 : 0,4)
Mato Grosso	7,957	6,345	-1,2 (-2,3 : -0,1)
Mato Grosso do Sul	6,753	7,174	-0,3 (-1,2 : 0,6)
Distrito Federal	7,006	6,053	-0,7 (-1,5 : 0,2)
Sudeste			
Espírito Santo	6,746	6,052	-0,8 (-1,7:-0,0)
Minas Gerais	3,820	3,458	-0,7 (1,2 :- 0,2)
Rio de Janeiro	5,288	4,891	-0,8 (-1,1 : 0,5)
São Paulo	4,772	3,279	- 2,2 (-2,8 : -1,6)
Sul			
Paraná	6,535	5,354	-1,5 (-2,2 : -0,7)
Santa Catarina	5,439	4,979	-0,2 (-1,1 : 0,7)
Rio Grande do Sul	6,282	5,022	-1,5 (-2,4 : -0,7)

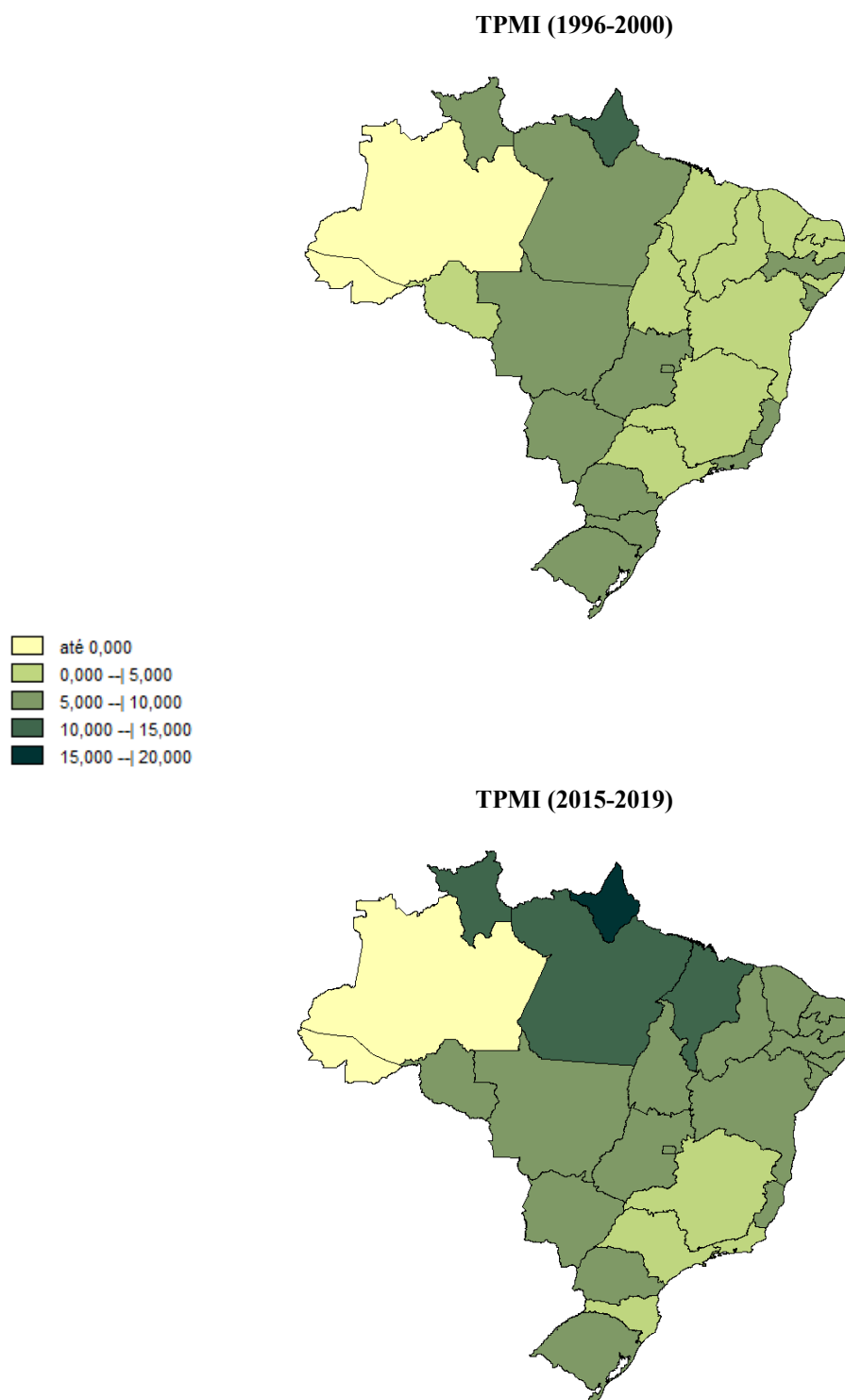


Figura 2 - Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco e nos últimos cinco anos para câncer de colo de útero (C53).

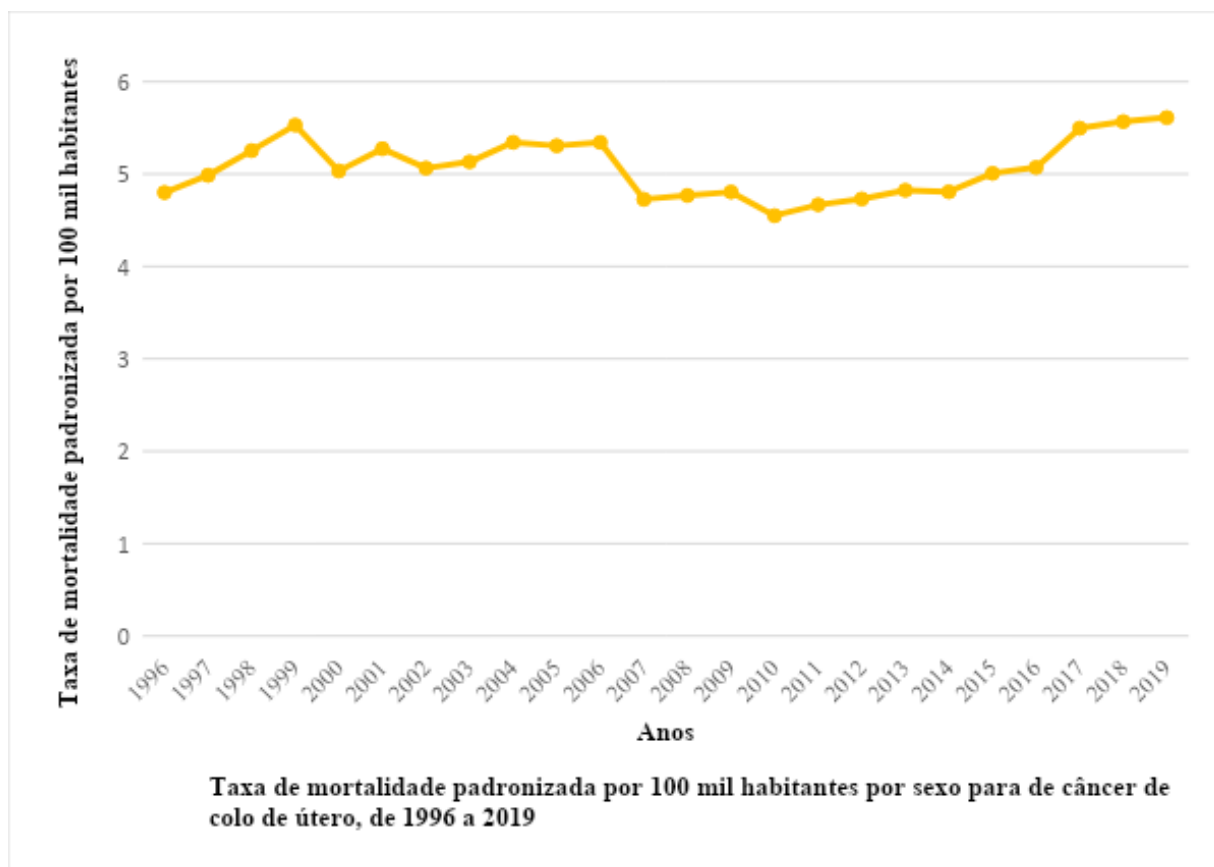


Gráfico 5 - Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para de câncer de colo de útero, de 1996 a 2019, Brasil.

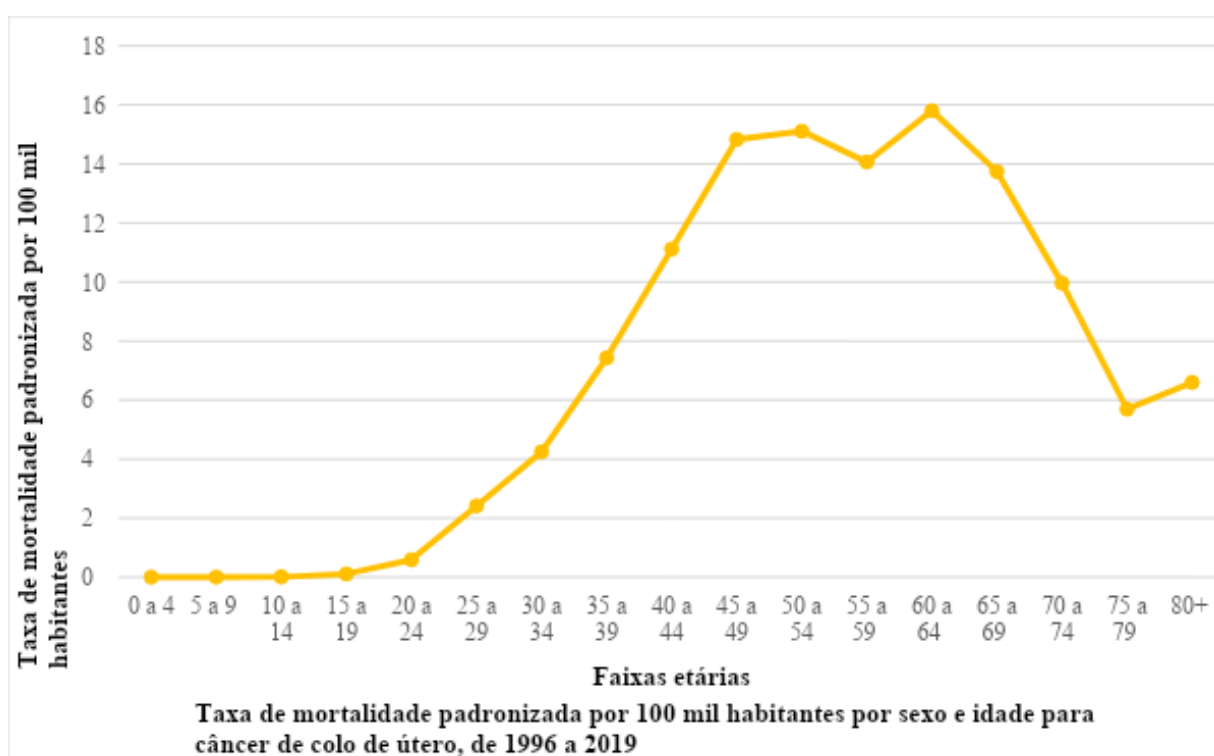


Gráfico 6 - Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para câncer de colo de útero, de 1996 a 2019, Brasil.

Tabela 3 - Variação Percentual Média Anual (AAPC) e Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco (1996-2000) e nos últimos cinco anos (2015-2019) para câncer de pênis (C60)

	TMPI (1996-2000)	TMPI (2015-2019)	AAPC (IC 95%)
Brasil	0,314	0,438	1,8 (1,6 : 2,1)
Norte			
Amazonas	0,367	0,692	4,5 (2,1 : 6,9)
Pará	0,234	0,797	5,6 (3,8 : 7,4)
Tocantins	0,547	0,582	1,7 (-0,9 : 4,3)
Nordeste			
Alagoas	3,709	6,707	4,0 (2,9 : 5,2)
Bahia	0,300	0,609	3,7 (2,7 : 4,8)
Ceará	0,193	0,392	3,42 (1,6 : 5,3)
Maranhão	0,251	0,770	6,0 (4,1 : 8,0)
Paraíba	0,111	0,474	5,81 (4,0 : 7,7)
Pernambuco	0,444	0,530	0,6 (-0,4 : 1,7)
Piauí	0,330	0,586	2,8 (0,1 : 5,5)
Rio Grande do Norte	0,207	0,475	4,0 (1,8 : 6,3)
Sergipe	0,009	0,028	6,6 (4,4 : 8,9)
Centro-Oeste			
Goiás	0,417	0,512	1,6 (0,1 : 3,0)
Mato Grosso	0,568	0,466	-0,7 (-3,6 : 2,2)
Mato Grosso do Sul	0,685	0,604	-0,7 (-3,6 : 2,3)
Distrito Federal	0,420	0,555	0,4 (-2,0 : 2,9)
Sudeste			
Espírito Santo	0,426	0,543	-0,3 (-2,4 : 1,8)
Minas Gerais	0,285	0,362	1,2 (0,1 : 2,4)
Rio de Janeiro	0,320	0,326	-0,2 (-0,9 : 0,5)
São Paulo	0,338	0,299	-0,8 (-1,6 : 0,0)
Sul			
Paraná	0,401	0,382	0,1 (-1,1 : 1,2)
Santa Catarina	0,312	0,409	1,6 (-0,9 : 4,2)
Rio Grande do Sul	0,285	0,366	1,1 (-0,1 : 2,2)

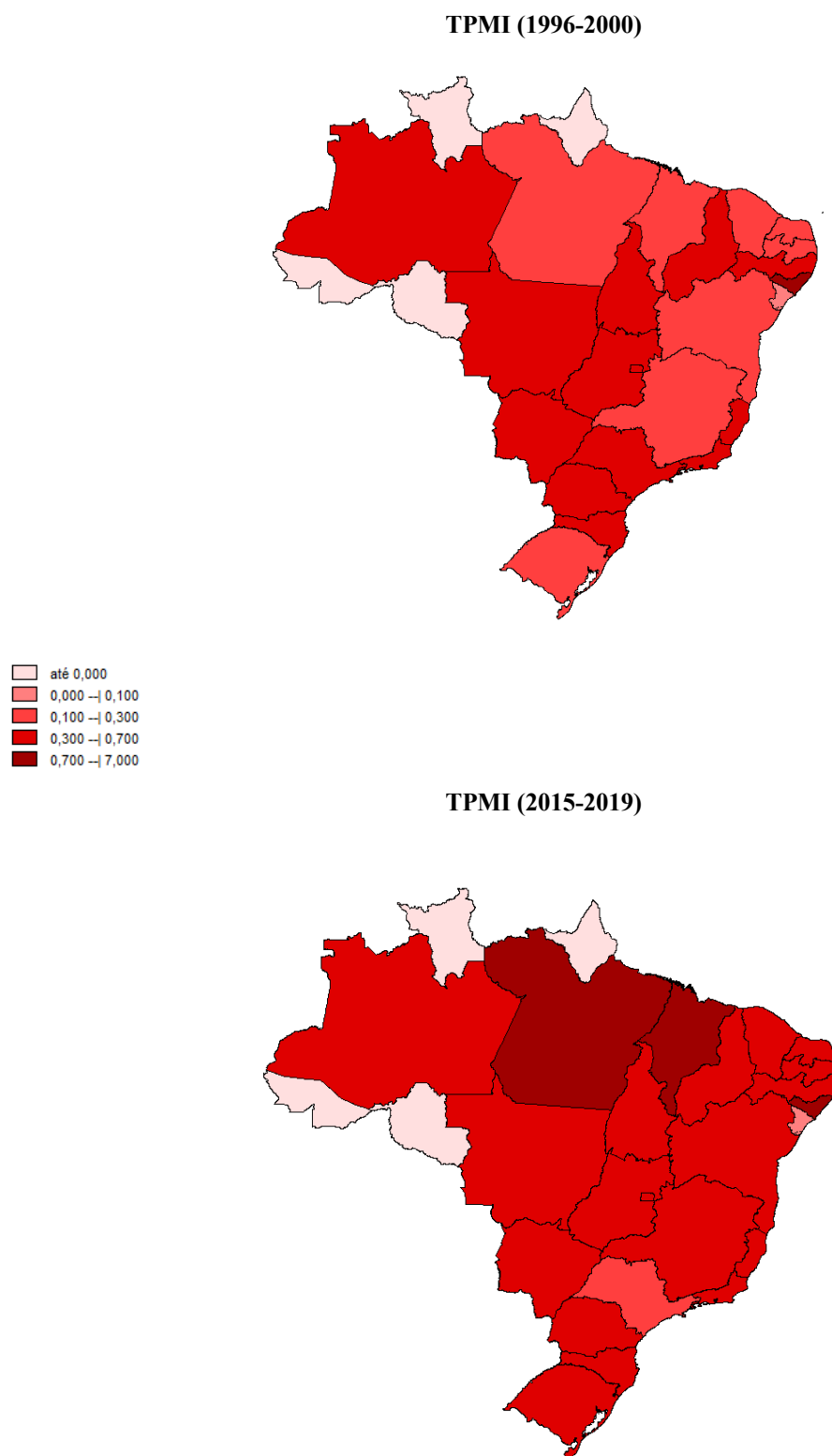


Figura 3 - Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco e nos últimos cinco anos para câncer de colo de pênis (C60).

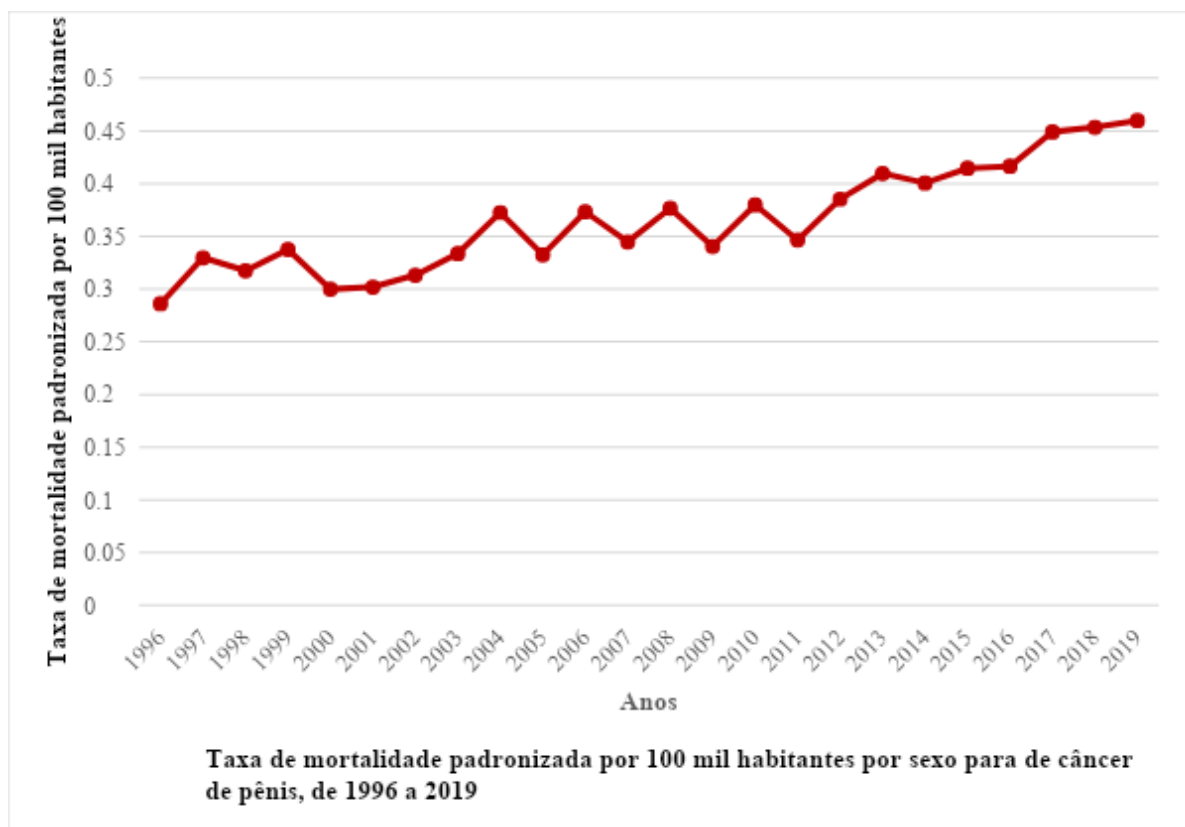


Gráfico 7 - Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para de câncer de pênis, de 1996 a 2019, Brasil.

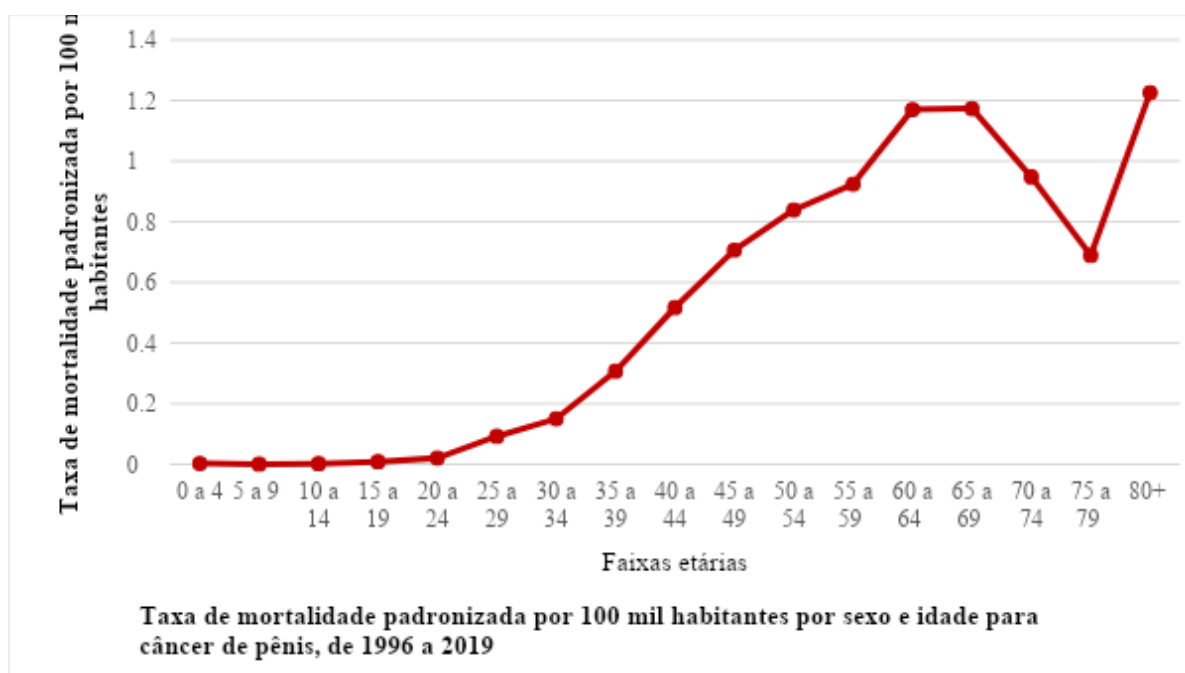


Gráfico 8 - Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para câncer de pênis, de 1996 a 2019, Brasil.

Tabela 4 - Variação Percentual Média Anual (AAPC) e Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco (1996-2000) e nos últimos cinco anos (2015-2019) para câncer de orofaringe (C01-02, C05, C09-10), sexos masculino e feminino.

	Feminino			Masculino		
	TMPI (1996- 2000)	TMPI (2015-2019)	AAPC (IC 95%)	TMPI (1996-2000)	TMPI (2015-2019)	AAPC (IC 95%)
Brasil	0,483	0,667	1,8 (1,4 : 2,2)	2,845	3,762	1,5 (1,0 : 2,0)
Norte						
Amapá	-	-	-	1,120	3,175	7,8 (4,9 : 10,8)
Amazonas	0,334	0,565	4,8 (1,4 : 8,3)	1,302	2,318	3,3 (2,1 : 4,5)
Rondônia	0,286	0,685	4,1 (2,3 : 6,0)	1,095	1,906	2,5 (1,2 : 3,8)
Roraima	0,597	0,413	-2,4 (-5,3 : 0,5)	0,853	2,820	5,9 (3,2 : 8,6)
Tocantins	-	-	-	1,038	1,724	3,1 (-0,1 : 6,4)
Nordeste						
Alagoas	0,227	0,781	6,5 (4,5 : 8,6)	0,688	3,049	7,0 (5,5 : 8,6)
Bahia	0,440	0,780	3,1 (2,1 : 4,2)	1,772	3,386	3,1 (2,6 : 3,7)
Ceará	0,299	0,688	4,6 (3,2 : 6,1)	0,895	2,860	6,3 (5,2 : 7,4)
Maranhão	0,081	0,367	6,2 (3,5 : 9,0)	0,308	1,289	7,0 (5,4 : 8,7)
Paraíba	0,235	0,628	3,5 (1,3 : 5,8)	0,867	2,885	5,1 (2,9 : 7,3)
Pernambuco	0,526	0,741	1,7 (0,8 : 2,5)	2,057	3,672	3,2 (2,7 : 3,7)
Piauí	0,141	0,613	7,7 (5,2 : 10,2)	0,501	1,493	5,4 (2,1 : 8,8)
Rio Grande do Norte	0,235	0,781	4,6 (2,9 : 6,3)	1,350	2,906	3,7 (2,2 : 5,1)
Sergipe	0,313	0,727	2,6 (0,0 : 5,3)	0,052	0,146	2,7 (-0,4 : 5,8)
Centro-Oeste						
Goiás	0,495	0,663	1,6 (0,3 : 2,9)	1,695	3,752	3,6 (2,0 : 5,2)
Mato Grosso	0,268	0,551	2,1 (-1,2 : 5,4)	1,256	3,142	3,4 (1,7 : 5,2)
Mato Grosso do Sul	0,641	0,835	1,9 (-0,6 : 4,4)	2,721	3,799	2,2 (1,1 : 3,4)
Distrito Federal	0,583	0,779	2,1 (-0,6 : 4,9)	2,852	3,912	1,3 (-0,5 : 3,2)
Sudeste						
Espírito Santo	0,637	0,942	2,0 (0,5 : 3,6)	2,989	6,497	4,3 (2,3 : 6,2)
Minas Gerais	0,439	0,717	2,8 (2,0 : 3,7)	2,109	4,035	3,5 (3,2 : 3,8)
Rio de Janeiro	0,680	0,687	-0,4 (-1,1 : 0,2)	4,282	3,894	- 0,8 (-1,3;-0,3)
São Paulo	0,617	0,668	0,6 (0,2 : 1,1)	4,562	4,508	0,0 (-0,7 : 0,7)
Sul						
Paraná	0,642	0,596	-0,3 (-1,2 : 0,6)	3,851	4,084	0,2 (-0,6 : 1,1)
Santa Catarina	0,429	0,604	2,5 (0,7 : 4,3)	3,412	4,313	1,6 (0,2 : 3,0)
Rio Grande do Sul	0,392	0,525	1,6 (0,8 : 2,3)	3,390	4,046	0,8 (0,3 : 1,3)

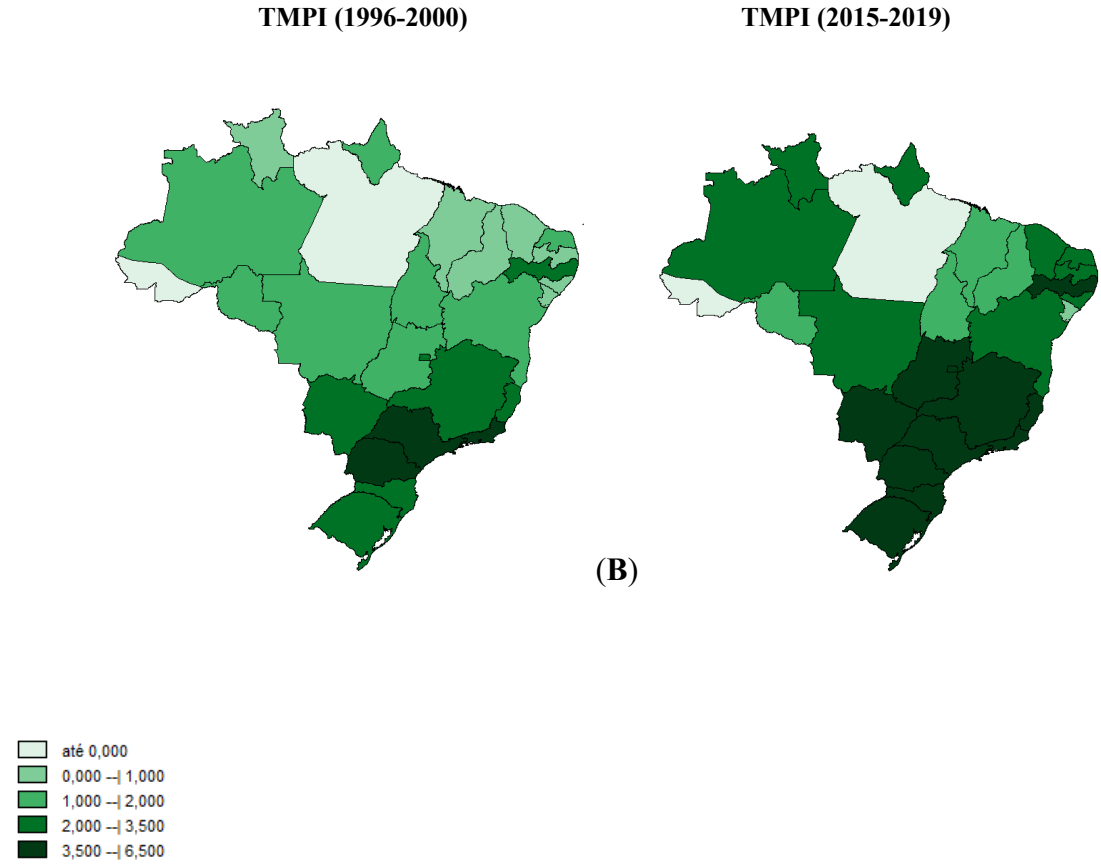
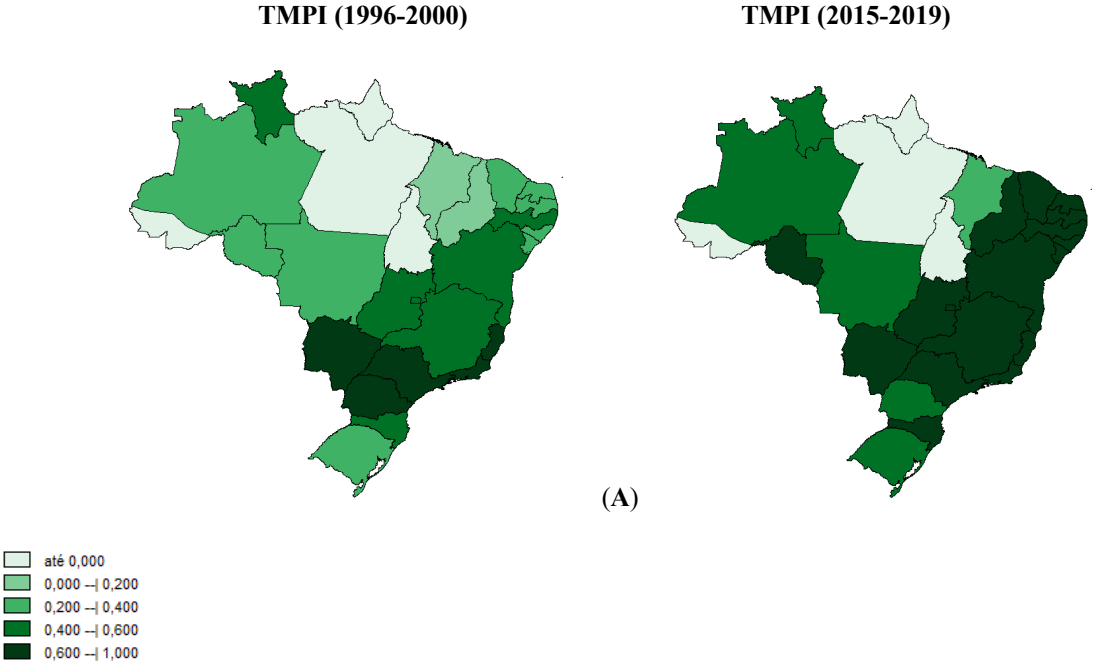


Figura 4 - Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco e nos últimos cinco anos para câncer de orofaringe (C01-02, C05, C09-10) para os sexos feminino (A) e masculino (B).

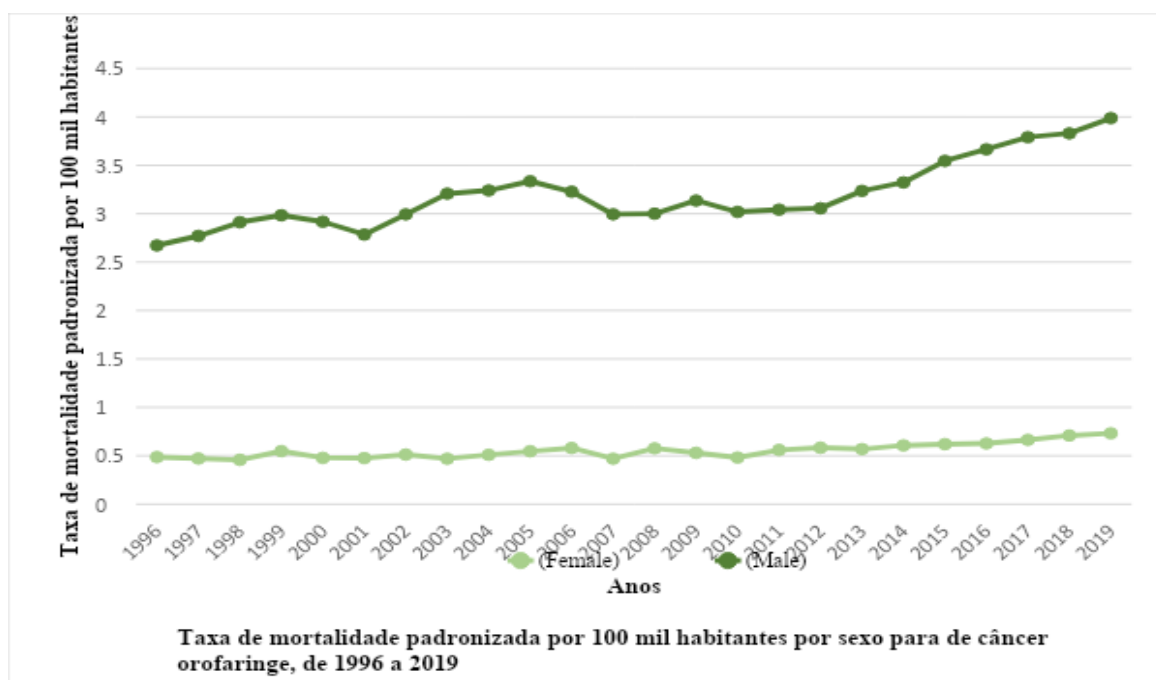


Gráfico 9- Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para de câncer orofaringe, de 1996 a 2019, Brasil.

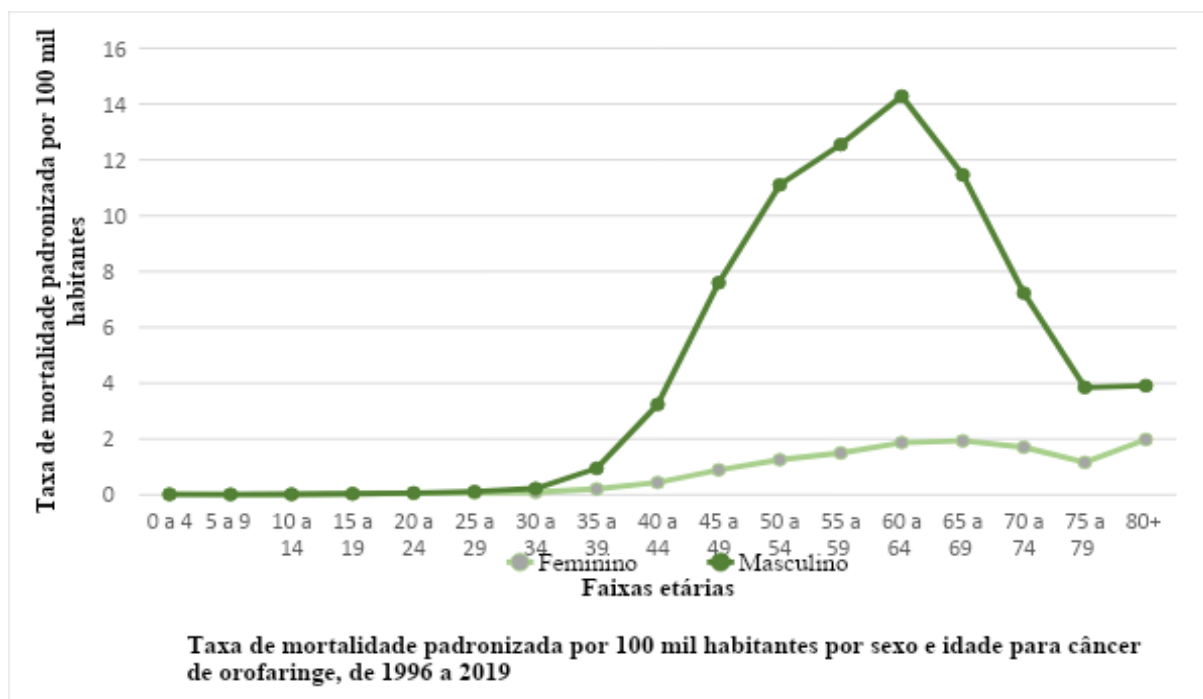


Gráfico 10 - Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para câncer de orofaringe, de 1996 a 2019, Brasil.

Tabela 5 - Variação Percentual Média Anual (AAPC) e Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco (1996-2000) e nos últimos cinco anos (2015-2019) para câncer de vulva/vagina (C51-52).

	TMPI (1996-2000)	TMPI (2015-2019)	AAPC (IC 95%)
Brasil	0,356	0,428	1,0 (0,5 : 1,4)
Norte			
Pará	0,181	0,426	3,8 (2,5 : 5,2)
Nordeste			
Alagoas	0,141	0,427	0,1 (-2,2 : 2,2)
Bahia	0,160	0,236	2,2 (0,7 : 3,8)
Ceará	0,100	0,277	4,2 (2,3 : 6,2)
Maranhão	0,197	0,184	-0,1 (-2,2 : 2,2)
Paraíba	0,062	0,365	7,6 (4,1 : 11,2)
Pernambuco	0,376	0,326	-0,7 (-1,8 : 0,3)
Piauí	0,139	0,209	0,6 (-1,6 : 2,9)
Rio Grande do Norte	0,311	0,323	0,2 (-2,5 : 2,2)
Sergipe	0,191	0,464	4,7 (2,2 : 7,5)
Centro-Oeste			
Goiás	0,291	0,502	1,5 (-0,2 : 3,3)
Mato Grosso	0,178	0,349	4,2 (0,0 : 8,5)
Mato Grosso do Sul	0,245	0,403	0,7 (-1,6 : 3,2)
Distrito Federal	0,459	0,506	-0,7 (-2,2 : 0,9)
Sudeste			
Espírito Santo	0,317	0,330	0,4 (-2,8 : 2,0)
Minas Gerais	0,374	0,470	1,4 (0,6 : 2,2)
Rio de Janeiro	0,450	0,490	0,0 (-1,2 : 1,3)
São Paulo	0,498	0,473	-0,1 (-0,9 : 0,8)
Sul			
Paraná	0,417	0,492	0,7 (-0,4 : 1,9)
Santa Catarina	0,405	0,556	1,8 (0,2 : 3,4)
Rio Grande do Sul	0,589	0,596	0,3 (-0,6 : 1,2)

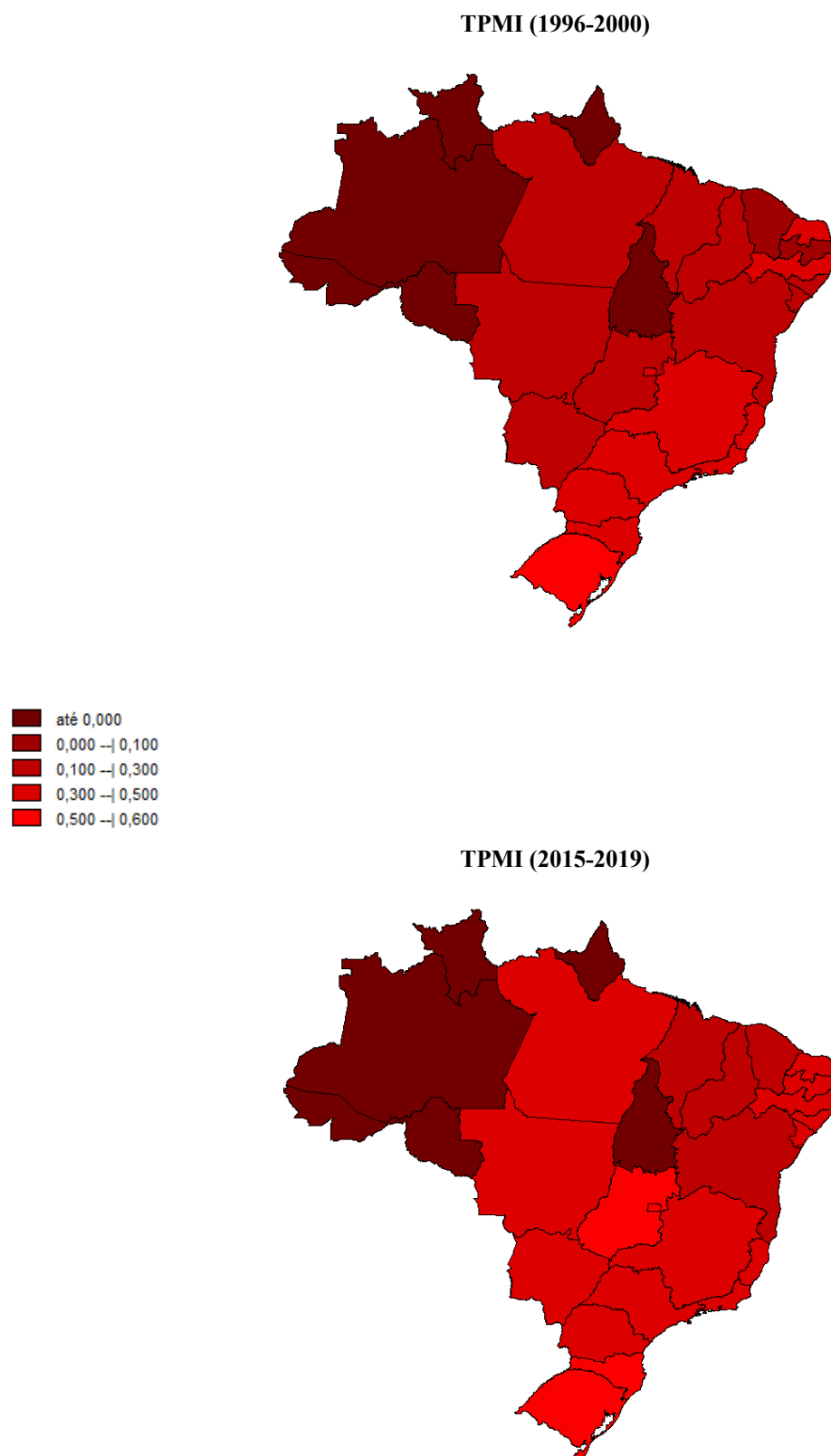


Figura 5 - Taxa Média Acumulada de Mortalidade Padronizada por Idade (TMPI) nos primeiros cinco e nos últimos cinco anos para câncer de vulva/vagina (C51-52).

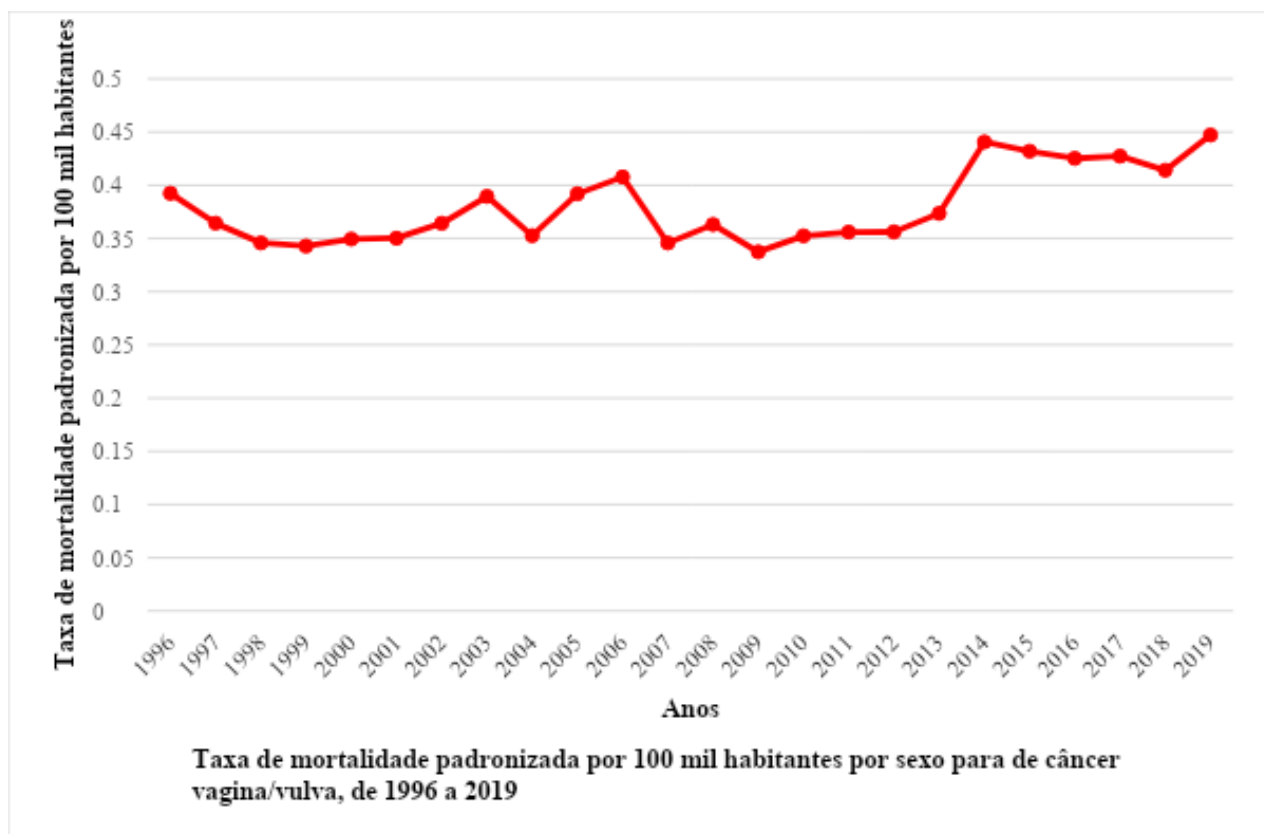


Gráfico 11 - Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo para de câncer vagina/vulva, de 1996 a 2019, Brasil.

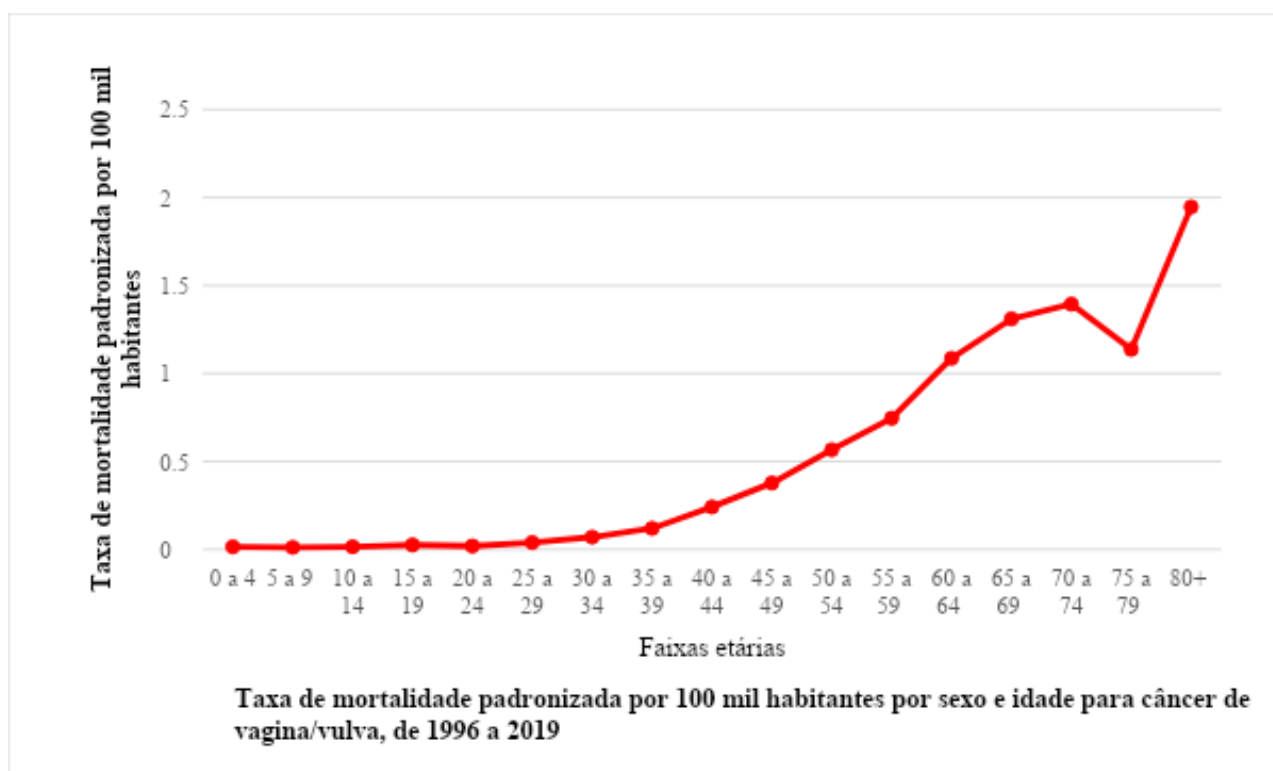


Gráfico 12 - Taxa de mortalidade padronizada por 100 mil habitantes por sexo e idade para câncer de vagina/vulva, de 1996 a 2019, Brasil.

Tabela 6 - Cobertura vacinal contra HPV primeira dose, sexo feminino, no ano de 2022 para Brasil e Unidades da Federação.

Cobertura Primeira Dose (%)							
	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	Total
Brasil	54,00	65,41	79,28	83,31	87,75	90,20	76,71
Norte							
Acre	17,56	7,21	28,07	12,84	48,93	19,27	22,52
Amapá	32,35	51,12	52,57	68,71	78,26	86,13	61,79
Amazonas	60,13	69,73	82,41	92,07	93,91	92,11	81,67
Pará	42,48	53,13	61,95	73,53	76,65	76,90	64,51
Rondônia	52,63	60,11	75,77	74,47	45,36	74,05	63,69
Roraima	54,31	73,25	79,94	90,14	105,33	121,96	87,39
Tocantins	61,10	70,63	83,67	85,05	83,33	95,44	80,06
Nordeste							
Alagoas	46,76	59,53	71,25	77,98	83,18	101,72	73,90
Bahia	48,39	58,24	72,90	75,35	79,97	81,67	69,75
Ceará	49,19	65,17	82,16	84,95	100,00	106,60	81,78
Maranhão	47,35	58,07	67,07	76,55	82,56	86,20	70,25
Paraíba	56,47	68,50	82,83	90,83	96,03	101,89	83,74
Pernambuco	44,59	55,68	71,52	77,03	84,89	95,95	71,82
Piauí	59,21	65,73	79,54	81,94	88,90	85,24	77,02
Rio Grande do Norte	47,75	58,12	72,93	72,33	77,03	79,91	68,24
Sergipe	55,92	65,41	75,85	78,37	77,10	88,07	73,65
Centro-Oeste							
Goiás	50,98	61,23	73,54	78,11	80,62	84,35	71,30
Mato Grosso	59,45	72,14	86,83	83,70	82,72	89,16	78,96
Mato Grosso do Sul	50,06	59,56	79,02	81,91	88,78	95,78	75,49
Distrito Federal	56,90	72,63	88,52	87,57	88,47	85,24	80,16
Sudeste							
Espírito Santo	68,81	74,98	81,84	89,37	93,05	89,18	82,77
Minas Gerais	62,97	72,75	91,64	92,57	101,60	95,66	86,21
Rio de Janeiro	38,46	51,32	62,63	63,71	72,23	88,15	62,55
São Paulo	55,43	68,92	83,54	87,72	88,15	89,51	78,75
Sul							
Paraná	74,39	87,91	96,52	103,75	109,19	98,52	94,96
Santa Catarina	74,39	83,10	95,09	101,61	96,13	95,87	90,89
Rio Grande do Sul	58,86	66,64	88,78	85,35	87,87	84,47	78,43

Tabela 7 - Cobertura vacinal contra HPV segunda dose, sexo feminino, no ano de 2022 para Brasil e Unidades da Federação.

Cobertura Segunda Dose (%)							
	9 anos	10 anos	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	Total
Brasil	20,54	43,84	56,87	65,66	71,54	71,66	55,11
Norte							
Acre	4,20	11,30	14,84	22,23	37,20	37,18	21,55
Amapá	10,27	25,27	34,28	44,84	56,29	63,76	39,40
Amazonas	21,13	45,82	58,04	74,36	82,06	68,16	58,18
Pará	14,66	32,47	42,04	53,14	58,04	61,74	44,20
Rondônia	17,39	39,64	53,55	63,10	69,09	57,77	50,07
Roraima	13,75	32,11	45,44	55,10	71,32	77,63	49,13
Tocantins	21,01	48,56	60,65	70,42	75,07	79,71	59,59
Nordeste							
Alagoas	16,31	36,30	46,56	56,12	62,87	67,81	48,12
Bahia	18,52	39,69	51,38	59,57	65,08	67,21	50,71
Ceará	18,98	42,48	55,01	67,29	77,62	82,42	57,77
Maranhão	17,18	37,12	46,20	58,42	65,61	67,69	49,48
Paraíba	21,54	46,68	55,30	68,43	77,26	77,70	58,99
Pernambuco	16,04	36,12	48,62	58,42	66,81	71,68	49,85
Piauí	22,53	44,52	58,08	67,68	73,03	73,72	57,06
Rio Grande do Norte	15,85	36,95	47,84	55,78	60,31	60,28	46,49
Sergipe	21,89	42,96	51,64	61,82	66,84	68,18	52,53
Centro-Oeste							
Goiás	16,86	36,92	48,73	59,93	67,35	68,50	49,43
Mato Grosso	19,58	47,34	61,87	68,43	71,24	73,65	57,01
Mato Grosso do Sul	17,04	38,54	52,17	64,57	69,42	76,68	52,62
Distrito Federal	21,35	46,69	60,42	70,27	72,35	74,14	58,12
Sudeste							
Espírito Santo	26,59	55,00	66,16	76,26	80,99	82,82	64,41
Minas Gerais	28,11	54,41	70,95	80,00	88,29	87,91	68,31
Rio de Janeiro	11,29	26,89	37,79	46,03	51,25	59,76	38,61
São Paulo	22,25	46,24	61,39	70,92	73,95	76,06	58,27
Sul							
Paraná	32,14	67,53	83,70	92,86	94,77	95,34	77,53
Santa Catarina	29,61	59,29	73,35	84,50	87,61	85,95	69,73
Rio Grande do Sul	20,96	44,37	59,65	69,10	74,63	73,88	56,70

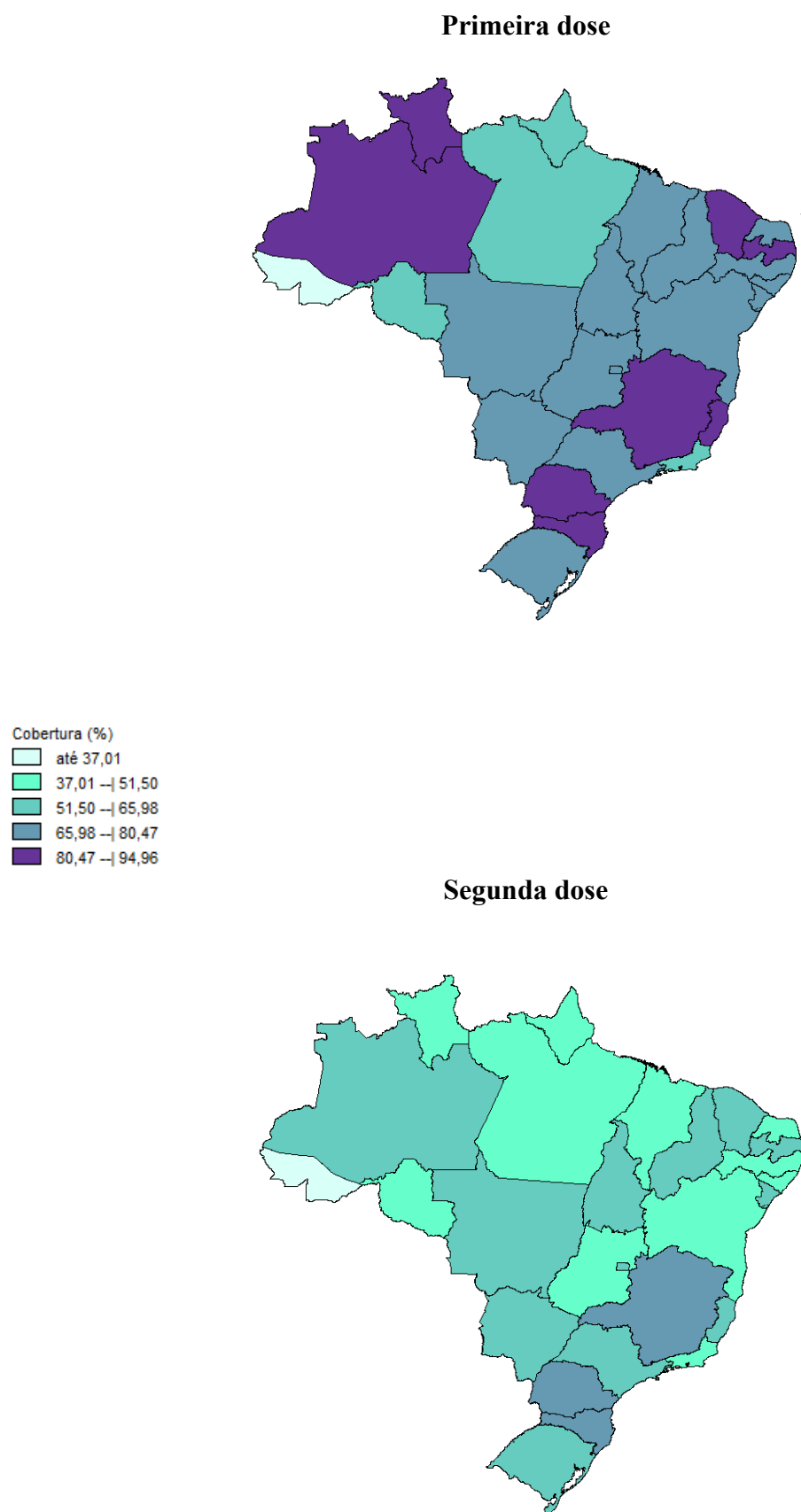


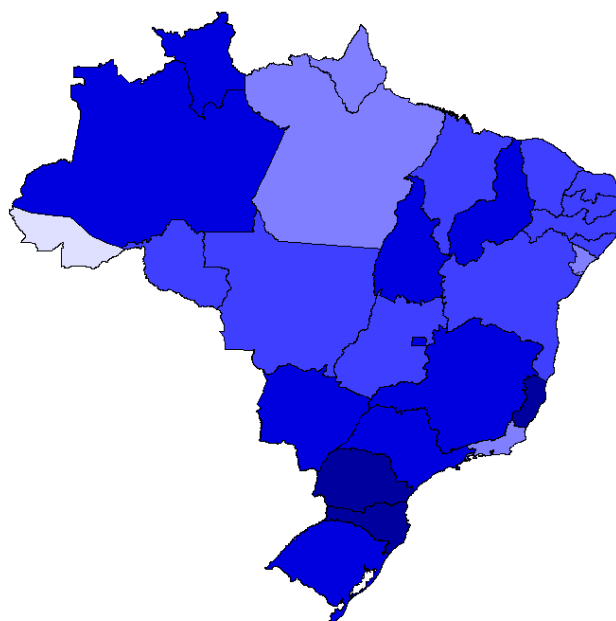
Figura 6 - Cobertura vacinal contra HPV primeira e segunda doses, sexo feminino, no ano de 2022 para Brasil e Unidades da Federação.

Tabela 8 - Cobertura vacinal contra HPV primeira dose, sexo masculino, em 2022, no Brasil e Unidades da Federação.

Cobertura Primeira Dose (%)					
	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	Total
Brasil	43,42	51,33	55,55	61,87	53,09
Norte					
Acre	11,48	15,57	13,98	19,38	15,17
Amapá	20,62	32,26	29,28	41,88	31,00
Amazonas	50,05	54,55	57,83	67,14	57,44
Pará	28,77	35,02	36,60	46,27	36,83
Rondônia	41,98	48,13	55,79	58,44	51,16
Roraima	45,47	58,30	60,74	67,35	57,94
Tocantins	48,51	58,42	66,24	66,91	60,11
Nordeste					
Alagoas	33,97	43,30	46,96	50,10	43,72
Bahia	37,83	41,97	47,55	54,36	45,56
Ceará	38,90	49,82	54,10	56,19	49,86
Maranhão	33,09	39,63	42,10	49,33	41,22
Paraíba	41,78	50,36	55,17	60,70	52,21
Pernambuco	34,85	43,75	50,48	57,13	46,69
Piauí	47,54	53,11	61,33	60,85	55,80
Rio Grande do Norte	37,30	45,67	51,48	50,33	46,29
Sergipe	22,12	27,54	36,80	53,75	35,24
Centro-Oeste					
Goiás	39,97	49,04	53,66	57,50	49,96
Mato Grosso	36,89	41,71	47,77	60,53	46,81
Mato Grosso do Sul	40,73	50,12	58,84	64,43	53,42
Distrito Federal	42,14	58,01	65,54	66,91	58,46
Sudeste					
Espírito Santo	64,00	69,59	69,83	79,98	70,82
Minas Gerais	52,76	60,40	68,20	73,64	63,82
Rio de Janeiro	29,98	39,17	43,09	43,93	39,02
São Paulo	44,92	54,24	58,81	66,75	56,14
Sul					
Paraná	69,87	82,66	73,61	84,55	77,66
Santa Catarina	67,13	72,65	75,67	87,54	75,70
Rio Grande do Sul	52,17	55,45	64,57	67,90	60,02

Tabela 9 - Cobertura vacinal contra HPV segunda dose, sexo masculino no ano de 2022 para Brasil e Unidades da Federação.

Cobertura Segunda Dose (%)					
	11 anos	12 anos	13 anos	14 anos	Total
Brasil	15,45	32,99	40,51	46,78	34,01
Norte					
Acre	2,57	7,44	8,63	12,86	7,99
Amapá	6,44	15,87	19,15	26,11	16,89
Amazonas	15,84	33,90	41,32	53,27	36,21
Pará	9,63	21,08	25,13	30,08	21,68
Rondônia	12,16	26,60	35,33	41,99	29,15
Roraima	10,10	24,74	28,66	38,53	25,48
Tocantins	16,13	35,32	45,04	52,52	37,40
Nordeste					
Alagoas	10,72	23,95	29,88	34,12	24,86
Bahia	13,08	27,49	33,92	38,77	28,52
Ceará	14,57	30,77	36,37	41,97	31,08
Maranhão	11,63	24,26	29,39	34,90	25,28
Paraíba	15,72	32,38	37,19	43,26	32,44
Pernambuco	11,87	25,93	33,16	40,48	28,03
Piauí	17,35	34,76	42,79	46,91	35,63
Rio Grande do Norte	12,42	27,79	32,23	36,89	27,47
Sergipe	15,49	28,58	36,93	41,80	30,85
Centro-Oeste					
Goiás	11,98	27,25	34,38	39,70	28,20
Mato Grosso	18,56	32,68	43,88	51,75	36,91
Mato Grosso do Sul	12,37	29,60	38,21	45,50	31,26
Distrito Federal	14,76	34,53	43,46	47,42	35,45
Sudeste					
Espírito Santo	23,28	48,68	56,93	63,96	48,13
Minas Gerais	21,16	42,86	54,50	60,92	44,96
Rio de Janeiro	9,48	21,68	27,24	30,80	22,26
São Paulo	15,84	34,24	42,49	49,76	35,51
Sul					
Paraná	28,08	61,39	70,33	77,29	59,22
Santa Catarina	22,08	48,36	59,52	69,29	49,68
Rio Grande do Sul	16,51	34,88	43,34	50,56	36,28

Primeira dose

Cobertura (%)

até 27,67
27,67 – 40,17
40,17 – 52,66
52,66 – 65,16
65,16 – 77,66

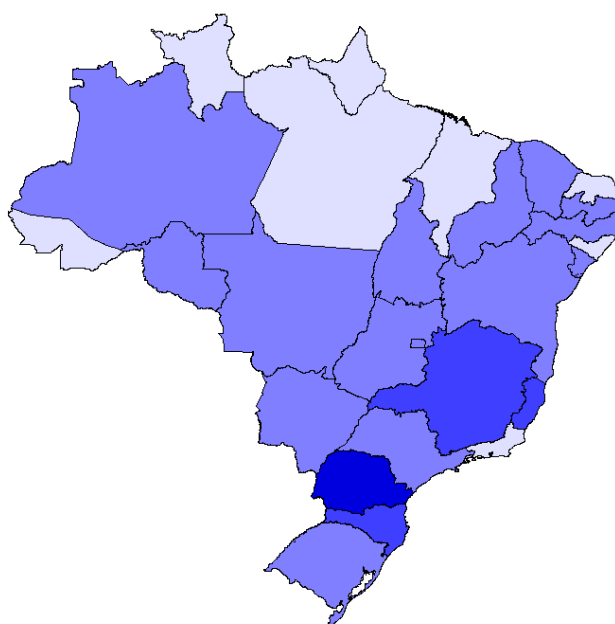
Segunda dose

Figura 7- Cobertura vacinal contra HPV primeira e segunda doses, sexo masculino, no ano de 2022 para Brasil e Unidades da Federação.

5 DISCUSSÃO

No Brasil, entre 1996 a 2019, ocorreram 214.513 mortes por cânceres relacionados ao HPV; a taxa de mortalidade padronizada, nos primeiros cinco anos, foi de 4.733 por 100 mil habitantes e 5.180 por 100 mil habitantes, nos últimos cinco anos, da série histórica com tendência de aumento. As taxas de mortalidade para os cânceres anais e de orofaríngeos em ambos os sexos, vulva/vaginal e pênis apresentaram uma tendência crescente, enquanto para o câncer do colo do útero permaneceu estável. Os maiores incrementos nas taxas de mortalidade por cânceres relacionados ao HPV concentraram-se nas regiões Norte e Nordeste. Um estudo anterior (De Souza *et al.*, 2013), analisou as tendências de mortalidade por cânceres relacionados ao HPV no Brasil, de 1996 a 2010, e fez estimativas até o ano de 2025. Assim como no presente estudo, foi observada tendência crescente na mortalidade por cânceres de pênis e anal em homens. Em contrapartida, as estimativas apontaram uma redução no risco de morte por câncer de orofaringe nos homens e cânceres cervicais, vulvares e vaginais nas mulheres.

O câncer de canal anal está altamente relacionado à infecção por HPV e, geralmente, é precedido por Neoplasia Intra-epitelial Anal (NIA) (Goodman *et al.*, 2010; Duncan *et al.*, 2015). No presente estudo, o câncer de canal anal, para ambos os sexos, apresentou aumento na taxa de mortalidade no Brasil. Os maiores incrementos nas taxas de mortalidade, para o sexo feminino, estão concentrados no Norte e Nordeste, e neste último para o sexo masculino. Isto pode estar relacionado a indisponibilidade de dados (Vissotto *et al.*, 2018), especialmente na região Norte. Há poucos dados disponíveis sobre tendência de mortalidade relacionada a esse sítio, tanto na literatura mundial quanto nacional; entretanto, os dados encontrados corroboram a literatura atual, na qual se observa aumento na mortalidade por câncer de canal anal especialmente entre minorias raciais, étnicas e homens, inclusive em locais de alta renda como os Estados Unidos (Oliveira *et al.*, 2020; Yotam *et al.*, 2019). Recentemente, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica passou a recomendar o rastreamento das lesões precursoras desse tipo de câncer para grupos de riscos que incluem homens que fazem sexo com homens e imunossuprimidos (Valadão *et al.*, 2023)

O câncer de colo de útero apresentou tendência de estabilidade na mortalidade em nível nacional. A maioria dos estados do Centro-Oeste, Sudeste e Sul apresentaram tendência de

declínio nas taxas de mortalidade, enquanto os estados do Norte e Nordeste apresentaram aumento, com destaque para Maranhão, Paraíba e Amapá. Essa disparidade regional ressalta a importância de políticas de saúde específicas para cada região, visando a redução das taxas de mortalidade por câncer de colo de útero. Essa diferença local pode estar relacionada a desigualdades no acesso a serviços de saúde e programas de prevenção, reforçando a necessidade de intensificar as ações nessas regiões como vacinação, rastreamento precoce e tratamento. Esta disparidade corrobora resultados de outros estudos (Sung, 2020; Torre *et al.*, 2016; Buskwofie *et al.*, 2020; Yoo *et al.*, 2017; Meira *et al.*, 2022).

O câncer de pênis também apresentou aumento na taxa de mortalidade no país, com maiores taxas e incrementos concentrados na região Nordeste. Os achados do presente estudo corroboram dados da literatura nacional e internacional (Deng *et al.*, 2022; Hansen *et al.*, 2018; Andrade *et al.*, 2020; Korkes *et al.*, 2020). Estes resultados, além de possivelmente estarem ligados ao nível socioeconômico (Christodoulidou *et al.*, 2015), podem, também estar correlacionados à demora pela procura do atendimento (Andrade *et al.*, 2020). Sabe-se que este tipo de câncer apresenta maiores taxas de incidência em países considerados menos desenvolvidos e menores taxas naqueles desenvolvidos (Douglawi *et al.*, 2019). Esse fato pode ser explicado devido a condições socioculturais, ambientais e econômicas destas regiões (Korkes *et al.*, 2020).

O câncer de orofaringe apresentou aumento na taxa de mortalidade em ambos os sexos no país, com maior destaque nas regiões Norte e Nordeste. Tal aumento pode estar relacionado à falta de conscientização sobre os fatores de risco, como o HPV e outros fatores classicamente conhecidos que, juntos, potencializam, o risco, como o consumo de bebida alcoólica e tabaco (Andrade, Santos e Oliveira, 2015; Ghantous, Schussel e Brait, 2018) e a necessidade de consolidação de programas de rastreamento e diagnóstico precoce (INCA, 2021). Os achados corroboram a literatura atual, na qual há aumento na incidência e mortalidade nesse tipo de câncer, especialmente entre homens jovens (Damgacioglu *et al.*, 2022; Bosetti *et al.*, 2020; Candotto *et al.*, 2017). Este aumento tem sido observado também em países desenvolvidos (Menezes *et al.*, 2021; Perea *et al.*, 2021).

O câncer de vulva/vagina também apresentou tendência de aumento de mortalidade no Brasil. Embora a disponibilidade de dados para algumas regiões seja limitada, observou-se um aumento nas taxas de mortalidade em estados como Rio Grande do Sul, São Paulo e Santa Catarina. Há escassos trabalhos sobre as tendências de mortalidade para este sítio, mas os achados do presente estudo corroboram a literatura atual de aumento gradual, lento e, aparentemente heterogêneo. Uma vez que a mortalidade por câncer de vulva/vagina apresentou

tendência de aumento em países como a Inglaterra e estabilidade em outros como Japão e Colômbia (Virarkar *et al.*, 2021; Bray *et al.*, 2020). Tal cenário pode estar relacionado a implementação de programas de rastreamento em diferentes períodos e conscientização sobre os fatores de risco, além de fatores culturais e locais (Bray *et al.*, 2020). O aumento na tendência de mortalidade por câncer de vulva/vagina pode estar associado a altas taxas de incidência e mortalidade por câncer de colo de útero em regiões como Norte e Nordeste, uma vez que há proximidade entre os sítios anatômicos (vulva/vagina, colo de útero e canal anal) e houve mudanças no comportamento sexual com maior liberdade e práticas como sexo oral (orofaringe) (Bray *et al.*, 2020; Andrade *et al.*, 2020; Bruno *et al.*, 2023)

A cobertura vacinal no Brasil contra o HPV não é ideal, para ambos os sexos, independente da região, uma vez que a meta de cobertura nacional é de 80% da população-alvo (Ministério da Saúde, 2018). Além disso, as regiões com menores índices de desenvolvimento humano (IDH) apresentam cobertura vacinal mais baixas que regiões com maiores IDHs. No entanto, a infecção pelo HPV afeta todas as classes sociais no Brasil, evidenciando a importância da oferta igualitária da vacina para toda a população. Em estudo anterior (Wendland *et al.*, 2021), a taxa de mulheres vacinadas também foi baixa. Não há dados disponíveis para o sexo masculino em outros estudos. Apesar de algumas regiões apresentarem coberturas mais altas, ainda há um longo caminho a percorrer para alcançar uma cobertura vacinal adequada e reduzir o impacto dos cânceres relacionados ao HPV.

Os resultados desse estudo mostram a necessidade urgente de ações efetivas para combater os cânceres relacionados ao HPV no Brasil. Programas de prevenção, vacinação em larga escala, conscientização da população, acesso a serviços de saúde e tratamento são fundamentais para reduzir a incidência e mortalidade desses cânceres. Além disso, políticas de saúde devem ser adaptadas para lidar com as disparidades regionais observadas, garantindo que todas as regiões do país tenham acesso igualitário a medidas preventivas e tratamentos adequados.

O presente estudo apresenta limitações. Como foram usados dados secundários, não sabemos exatamente os tipos histológicos estudados relacionados a cada sítio. Além disso, estudou-se os cânceres relacionados ao HPV, entretanto a fração atribuível a cada tipo e, consequentemente, à mortalidade é variável, podendo ser devido a outros fatores, como álcool e tabaco. Não há dados, no Brasil, para prevalência de HPV em cada sítio do corpo e local geográfico.

6 CONCLUSÃO

No Brasil, a mortalidade por cânceres associados ao HPV apresentou estabilidade para o câncer do colo do útero e aumentos para câncer de pênis, ânus/canal anal, orofaringe e vulva e vagina, com maiores incrementos nas taxas de mortalidade em regiões com menores IDHs como Norte e Nordeste. A vacinação manteve-se com baixa cobertura, especialmente entre os homens.

7 REFERÊNCIAS

Adams TS, Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vagina: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(Suppl. 1):19–27. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13867>

Andrade, Jarielle Oliveira Mascarenhas; Santos, Carlos Antonio de Souza Teles; Oliveira, Márcio Campos. Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de caso-controle em uma população do Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 18, p. 894-905, 2015.

Atif Abdulwahab A. Oyouni, Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines, *Journal of Infection and Public Health*, Volume 16, Issue 4, 2023, Pages 626-631, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.014>

Beatriz Serrano, María Brotons, Francesc Xavier Bosch, Laia Bruni. Epidemiology and burden of HPV-related disease, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Volume 47, 2018, Pages 14-26, ISSN 1521-6934, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>

Bosetti C, Carioli G, Santucci C, Bertuccio P, Gallus S, Garavello W, Negri E, La Vecchia C. Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2020 Aug 15;147(4):1040-1049. doi: 10.1002/ijc.32871. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31953840.

Brasil. Ministério da Saúde. Brasília: DATASUS, 2022. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/saude-amplia-vacinacao-contrameningite-e-hpv-entenda-o-que-muda>. Acesso em 17 jun. 2022

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Brasília: CID-10. Brasília: DATASUS, 2021. Disponível em: <http://datasus1.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/cadastros-nacionais/cid-10>. Acesso em 17 jun. 2022

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Brasília: DATASUS, 2023. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/imunizacoes-desde-1994/>. Acesso em 19 maio 2023

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Brasília: DATASUS, 2024. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202407/05153735-notatecnica-vacina-hpv-ms.pdf>. Acesso em 3 de jul. de 2024

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Brasília: DATASUS, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-41-2024-cgici-dpni-svsa-ms>. Acesso em 18 de jun 2024

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Brasília: BRASIL, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-41-2024-cgici-dpni-svsa-ms>. Acesso em 4 de abril de 2024

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022 / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 160 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) - vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada) [Internet]. 2018 [acessado em 15 jan. 2019]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/14/Informe-T--cnico-HPV-MENINGITE.pdf>

Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Arbyn M. Geographic and temporal variations in the incidence of vulvar and vaginal cancers. *Int J Cancer*. 2020 Nov 15;147(10):2764-2771. doi: 10.1002/ijc.33055. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32410226.

Bruno MT, Boemi S, Caruso G, Sgalambro F, Ferlito S, Cavallaro A, Sudano MC, Palumbo M. Oral HPV Infection in Women with HPV-Positive Cervix Is Closely Related to Oral Sex. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun 16;13(12):2096. doi: 10.3390/diagnostics13122096. PMID: 37370992; PMCID: PMC10297673.

Buexm LA, Soares-Lima SC, Brennan P, Fernandes PV, de Souza Almeida Lopes M, Nascimento de Carvalho F, Santos IC, Dias LF, de Queiroz Chaves Lourenço S, Ribeiro Pinto LF. Hpv impact on oropharyngeal cancer patients treated at the largest cancer center from Brazil. *Cancer Lett*. 2020 May 1;477:70-75. doi: 10.1016/j.canlet.2020.02.023. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32087309

Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *J Natl Med Assoc*. 2020 Apr;112(2):229-232. doi: 10.1016/j.jnma.2020.03.002. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278478.

Candotto V, Lauritano D, Nardone M, Baggi L, Arcuri C, Gatto R, Gaudio RM, Spadari F, Carinci F. HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. *Oral Implantol (Rome)*. 2017 Nov 30;10(3):209-220. doi: 10.11138/orl/2017.10.3.209. PMID: 29285322; PMCID: PMC5735384.

Cardial MF, Roteli-Martins CM, Naud P, Fridman FZ. Papilomavírus humano (HPV). In: Programa vacinal para mulheres. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 4, p. 26-39. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo; no 13/ Comissão Nacional Especializada de Vacinas

Coelho RW, Pinho JD, Moreno JS, Garbis DV, do Nascimento AM, Larges JS, et al. Penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil: the highest incidence globally? *BMC Urol.* 2018;18(1):50

Carlos R. Oliveira, Yu S. Niu, Hulda M. Einarsdottir, Linda M. Niccolai, and Eugene D. Shapiro. *Health Equity*. Dec 2020.382-385. <http://doi.org/10.1089/heq.2020.0021>

Christodoulidou M, Sahdev V, Houssein S, Muneer A. Epidemiology of penile cancer. *Curr Probl Cancer.* 2015 May-Jun;39(3):126-36. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2015.03.010. Epub 2015 Apr 1. PMID: 26076979.

Choi YJ, Park JS. Clinical significance of human papillomavirus genotyping. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(2):e21. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e21

Colberg C van der Horst, K-P Jünemann, C M Naumann. [Epidemiology of penile cancer]. *Urologe A.* 2018 Apr;57(4):408-412. doi: 10.1007/s00120-018-0593-7. Colpani V, Soares Falcetta F, Bacelo Bidinotto A, Kops NL, Falavigna M, Serpa Hammes L, et al. (2020)

Colpani V, Soares Falcetta F, Bacelo Bidinotto A, Kops NL, Falavigna M, Serpa Hammes L, et al. (2020) Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 15(2): e0229154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229154>

Cranston RD, Carballo-Diéguez A, Gundacker H, Richardson BA, Giguere R, Dolezal C, Siegel A, KunjaraNaAyudhya RP, Gomez K, Piper JM, Lama JR, McGowan I., MTN-017 Protocol Team. Prevalence and determinants of anal human papillomavirus infection in men who have sex with men and transgender women. *Int J STD AIDS.* 2019 Feb;30(2):154-162

Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet.* 2019 Jan 12;393(10167):169-182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X. PMID: 30638582.

de Cicco R, de Melo Menezes R, Nicolau UR, Pinto CAL, Villa LL, Kowalski LP. Impact of human papillomavirus status on survival and recurrence in a geographic region with a low prevalence of HPV-related cancer: A retrospective cohort study. *Head Neck.* 2020 Jan;42(1):93-102. doi: 10.1002/hed.25985. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31633252.

de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017 Aug 15;141(4):664-670. doi: 10.1002/ijc.30716. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28369882; PMCID: PMC5520228.

de Souza, Dyego L.B.; Curado, Maria Paula; Bernal, María Milagros; Jerez-Roig, Javier; Boffetta, Paolo (2013). *Mortality trends and prediction of HPV-related cancers in Brazil. European Journal of Cancer Prevention*, 22(4), 380–387. doi:10.1097/CEJ.0b013e32835b6a43

Damgacioglu H, Sonawane K, Chhatwal J, Lairson DR, Clifford GM, Giuliano AR, Deshmukh AA. Long-term impact of HPV vaccination and COVID-19 pandemic on oropharyngeal cancer incidence and burden among men in the USA: A modeling study. *Lancet Reg Health Am*. 2022 Apr;8:100143. doi: 10.1016/j.lana.2021.100143. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34927126; PMCID: PMC8672648.

Deng X, Liu Y, Zhan X, Chen T, Jiang M, Jiang X, Chen L, Fu B. Trends in Incidence, Mortality, and Survival of Penile Cancer in the United States: A Population-Based Study. *Front Oncol*. 2022 Jun 17;12:891623. doi: 10.3389/fonc.2022.891623. PMID: 35785206; PMCID: PMC9248743.

Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, et al. Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001-2015. *J Natl Cancer Inst*. Published online November 19, 2019. doi:10.1093/jnci/djz219

Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M; HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019; 394(10197):497–509.

Fedrizzi EN, Ponce NM. Coverage of pap smear and mortality from cervical cancer in Brazil from 2006 to 2014. *DST - J. Bras. Doenças Sex. Transm*. 2017; 29(4):117-24.

Ghantous Y, Schussel JL, Brait M. Tobacco and alcohol-induced epigenetic changes in oral carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2018 May;30(3):152-158. doi: 10.1097/CCO.0000000000000444. PMID: 29538041; PMCID: PMC6085092.

GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016; 388(10053):1659-1724

Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiologia do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço positivo para papilomavírus humano. *J Clin Oncol*. 2015 Outubro 10;33(29):3235-42. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995. Epub 2015 8 de setembro. PMID: 26351338; PMCID: PMC4979086.

Hansen BT, Orumaa M, Lie AK, Brennhovd B, Nygård M. Trends in incidence, mortality and survival of penile squamous cell carcinoma in Norway 1956-2015. *Int J Cancer*. 2018 Apr

15;142(8):1586-1593. doi: 10.1002/ijc.31194. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29205336; PMCID: PMC5838782.

Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*. 2017 Nov;4(11):e495-e504. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30125-X. Epub 2017 Aug 10.

Jointpoint Versão 4.6.000 Programa de Pesquisa em Vigilância: National Cancer Institute (acesso em set 2021); 2018.

Korkes F, Rodrigues AFS, Baccaglini W, Cunha FTS, Slongo J, Spiess P, et al.. Penile cancer trends and economic burden in the Brazilian public health system. *einstein (São Paulo)* [Internet]. 2020;18:eAO5577. Available from: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5577

Liao C, Francoeur AA, Kapp DS, Caesar MAP, Huh WK, Chan JK. Trends in Human Papillomavirus–Associated Cancers, Demographic Characteristics, and Vaccinations in the US, 2001-2017. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e222530. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.2530

Markowitz LE, Naleway AL, Lewis RM, et al. Declines in HPV vaccine type prevalence in women screened for cervical cancer in the United States: Evidence of direct and herd effects of vaccination. *Vaccine* 2019; 37(29):3918–3924.

Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016 Mar;91(3):386-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017. PMID: 26944243.

Meira KC, Magnago C, Mendonça AB, Duarte SFS, de Freitas PHO, Dos Santos J, de Souza DLB, Simões TC. Inequalities in Temporal Effects on Cervical Cancer Mortality in States in Different Geographic Regions of Brazil: An Ecological Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 5;19(9):5591. doi: 10.3390/ijerph19095591. PMID: 35564986; PMCID: PMC9105639.

Menezes FDS, Fernandes GA, Antunes JLF, Villa LL, Toporcov TN. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies. *Oral Oncol*. 2021 Apr;115:105177. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105177. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33561611.

Moura, Livia de Lima, Codeço, Claudia Torres e Luz, Paula Mendes Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [online]. 2021, v. 24 [Acessado 3 Novembro 2022], e210001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-549720210001>>. Epub 18 Dez 2020. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210001>.

Menezes FDS, Fernandes GA, Antunes JLF, Villa LL, Toporcov TN. Oral Oncol. 2021 Abr;115:105177. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.105177. EPub 2021 Feb 6. PMID: 33561611.

Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. SEER website. Available online: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, Published 2018.

Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. Cells. 2019 Jun 21;8(6):622. doi: 10.3390/cells8060622. PMID: 31234354; PMCID: PMC6628030.

Perea, Lillia Magali Estrada, Antunes, José Leopoldo Ferreira e Peres, Marco Aurelio Mortality from oral and oropharyngeal cancer: age-period-cohort effect, Brazil, 1983–2017. Revista de Saúde Pública [online]. v. 55 [Acessado 17 Outubro 2023] , 72. Disponível em: <<https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003093>>. ISSN 1518-8787. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003093>.

Raiany Santos Carvalho, Cristovam Scapulatempo-Neto, Maria Paula Curado, Renato de Castro Capuzzo, Fernanda Marsico Teixeira, Rafael Cardoso Pires et al.; HPV-Induced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas in Brazil: Prevalence, Trend, Clinical, and Epidemiologic Characterization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1 September 2021; 30 (9): 1697–1707. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0016>

Rodrigo Pinheiro Araldi, Thalita Araujo Sant’Ana, Diego Grando Módolo, Thatiana Correa de Melo, Diva Denelle Spadacci-Morena et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 106, 2018, Pages 1537-1556, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.149>.

Roman, BR, Aragonés, A. Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *J Surg Oncol*. 2021; 124: 920-922. <https://doi.org/10.1002/jso.26687>

Sung H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

Santos Carvalho R, Scapulatempo-Neto C, Curado MP, de Castro Capuzzo R, Marsico Teixeira F, Cardoso Pires R, Cirino MT, Cambrea Joaquim Martins J, Almeida Oliveira da Silva I, Oliveira MA, Watanabe M, Guimarães Ribeiro A, Caravina de Almeida G, Reis RM, Ribeiro Gama R, Lopes Carvalho A, de Carvalho AC. HPV-Induced Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas in Brazil: Prevalence, Trend, Clinical, and Epidemiologic Characterization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 Sep;30(9):1697-1707.

Tallon B, Monteiro D, Soares L, Rodrigues N, Morgado F. Saúde debate 44 (125) • Apr- Jun 2020. DOI: 10.1590/0103-1104202012506

U.S. Cancer Statistics Incidence Analytic file 1998–2018. United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Released June 2021, based on the 2020 submission. Valvo F, Ciurlia E, Barbara et al. Cancer of the anal region. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2019. Volume 135, p. 115-127

Valadão M, Riechelmann RP, Silva JACe, et al. Brazilian Society of Surgical Oncology: guidelines for the management of anal canal cancer. *J Surg Oncol*. 2023; 1-20. [doi:10.1002/jso.27269](https://doi.org/10.1002/jso.27269)

Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, et al. Trends in human papillomavirus-associated cancers - United States, 1999–2015. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2018; 67(33):918–924.

Virarkar, M.; Vulasala, S.S.; Daoud, T.; Javadi, S.; Lall, C.; Bhosale, P. Vulvar Cancer: 2021 Revised FIGO Staging System and the Role of Imaging. *Cancers* 2022, 14, 2264. <https://doi.org/10.3390/cancers14092264>

Wendland EM, Kops NL, Bessel M, Comerlato J, Maranhão AGK, Souza FMA, Villa LL, Pereira GFM. Effectiveness of a universal vaccination program with an HPV quadrivalent vaccine in young Brazilian women. *Vaccine*. 2021 Mar 26;39(13):1840-1845. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.040. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33674171.

Wigfall LT, Bynum SA, Brandt HM, Sebastian N, Ory MG. HPV-Related Cancer Prevention and Control Programs at Community-Based HIV/AIDS Service Organizations: Implications for Future Engagement. *Front Oncol*. 2018;8:422.

World Health Organization (WHO). ICO. Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related cancers in world. Summary Report 2016. Geneva: WHO; 2016. [Acesso em: 10 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://hpcvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>

Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan;25(1):16-27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26667886.

Yoo W, Kim S, Huh WK, Dilley S, Coughlin SS, Partridge EE, Chung Y, Dicks V, Lee JK, Bae S. Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States. *PLoS One*. 2017 Feb 24;12(2):e0172548. doi: 10.1371/journal.pone.0172548. PMID: 28234949; PMCID: PMC5325259.

Yotam et al. Risk of Invasive Anal Cancer in HIV Infected Patients with High Grade Anal Dysplasia: A Population-Based Cohort Study. *Dis Colon Rectum*. 2019 Aug; 62(8): 934–940

ANEXO I



A.C. Camargo
Cancer Center

FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tendências de mortalidade por câncer de colo de útero, canal anal/ânus e pênis no Brasil, 1996 a 2019

Pesquisador: Gisele Aparecida Fernandes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53110021.0.0000.5432

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.142.546

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos itens "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa", "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1801395.pdf", postado em 08/11/2021.

Resumo:

Objetivo: Analisar as tendências de mortalidade por câncer de colo de útero, canal anal/ânus e pênis no Brasil e Unidades da Federação, no período de 1996 e 2019. **Metodologia:** Serão utilizados dados secundários de mortalidade por câncer de colo de útero (C53), canal anal/ânus (C21) e pênis (C60), extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Serão calculadas taxas de mortalidade padronizadas por idade. A variação percentual anual média (AAPC) será calculada usando o software livre Joinpoint Regression Program. **Resultados:** Espera-se encontrar diferenças entre as regiões brasileiras nas taxas e tendências de mortalidade dos cânceres estudados.

Introdução:

Em 2020, no mundo, foram estimados 50.865 novos casos e 9,293 mortes por câncer de ânus e canal anal, 36.068 e 13.211 por câncer de pênis (CP), e 604.127 e 341.831 por câncer de colo de útero. No Brasil, foram estimados 2.843 novos casos e 691 mortes por câncer de ânus e canal

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



**FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER**



Continuação do Parecer: 5.142.546

anal, 1.568 e 539 por câncer de pênis, e 17.743 e 9.168 por câncer de colo de útero, respectivamente (GLOBOCAN, 2020).

Os fatores de risco relacionados ao câncer de colo de útero são o início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros, uso prolongado de pílulas anticoncepcionais e história familiar positiva para este câncer (COHEN et al, 2019). Já os principais fatores de risco associados ao CP são a fimose e não ser circuncidado (COLBERG, 2019), assim como tratamento de psoríase com luz ultravioleta (UVA), idade maior que 55 anos e retenção de esmegma (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017). Existe associação do cancer de canal anal com o coito anal receptivo, imunossupressão (HERNANDEZ-RAMIREZ et al 2017, BABIKER et al 2021), e história de outros cânceres como colo de útero, vulvar ou vaginal (WIGFALL et al, 2018). A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e o tabagismo são fatores de risco comuns ao câncer de colo e útero, canal anal/ânus e pênis, sendo a infecção pelo HPV o principal fator de risco para câncer de colo de útero (FEDRIZZI et al 2017).

A ocorrência do câncer de pênis (CP) pode variar nas diversas populações do mundo. Nos países desenvolvidos o tumor peniano apresenta baixa incidência, correspondendo a 0,3-1% das neoplasias malignas no homem (CARDONA et al, 2019). No Brasil, esse tipo de tumor representa 2% de todos os tipos de câncer que atingem o homem, sendo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste (FAVORITO et al, 2018). O câncer anal é raro e representa de 1 a 2% de todos os tumores colorretais, apesar dos dados de incidência e mortalidade para esta neoplasia especificamente, no Brasil, não serem claramente conhecidos (VISSOTTO et al, 2018). No Brasil, estima-se que o número de casos de câncer de ânus/canal anal seja semelhante ao dos Estados Unidos – a incidência é de 1,8 em cada 100 mil habitantes (YOTAM et al 2019), a mortalidade por aumenta 3,1% a cada ano, principalmente em pessoas maiores de 50 anos, enquanto a incidência aumenta 1,9%, principalmente no grupo de 60-69 anos (DESHMUKH et al., 2021). Embora, a maior incidência ocorra em mulheres, tem aumentado rapidamente em homens jovens, com taxas maiores em localidades com minorias raciais e pobreza (OLIVEIRA et al, 2020).

O CP é uma doença rara, no mundo representa menos de 1% das neoplasias malignas do sexo masculino. Entretanto, em algumas regiões da África, Ásia e América do Sul, representa cerca de 10% (ANDRADE et al, 2020). Sua incidência é maior em hispânicos e afroamericanos, quando comparada a asiáticos e brancos (SHARMA, 2016). As disparidades de incidência podem ser devido as razões socioculturais, como a circuncisão e outros fatores de risco, chegando a 2,8-6,8 casos a cada 100.000 no Ocidente, enquanto, no Oriente, estima-se 0,3/100.000 (DOUGLAWI et al., 2019). No Brasil, representa cerca de 2% dos casos de câncer em homens (FAVORITO et al., 2018), acomete principalmente moradores das regiões Norte e Nordeste, sendo estes os responsáveis pelas

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



**FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER**



Continuação do Parecer: 5.142.546

maiores taxas de incidência e mortalidade. Esse fato pode ser explicado devido às condições culturais e socioeconômicas destas regiões (KORKES et al, 2020). Estudo feito no Sergipe, apontou aumento dos coeficientes de mortalidade por câncer de pênis e distribuição geográfica heterogênea nas áreas de risco (ANDRADE L et al., 2020). No Maranhão a taxa de incidência ajustada por idade chega a 6,1/100 mil casos, sendo considerada uma das mais elevada taxa de incidência de CP no mundo (COELHO et al., 2018).

Aproximadamente 90% dos cânceres do colo do útero ocorrem em países de baixa e média renda, que carecem de rastreamento organizado e programas de vacinação contra o HPV. Em países de alta renda, a incidência e mortalidade do câncer cervical declinaram cerca de 50% nos últimos 30 anos, desde a introdução dos programas formais de rastreamento. (COHEN et al., 2019). No mundo, tendências decrescentes foram observadas na incidência e mortalidade de câncer cervical de 1990 a 2019. (ZHANG et al, 2021). O Brasil, apesar de possuir um programa de rastreamento bem estruturado, no período de 2012 a 2016, houve aumento do coeficiente de mortalidade, particularmente na faixa-etária de 50-54 anos. A região norte apresentou os maiores taxas de mortalidade e incidência (TALLON et al., 2020). Minorias raciais e étnicas, marginalizadas socioeconomicamente e aqueles em áreas rurais têm taxas díspares de vacinação, rastreamento e tratamento do câncer cervical, levando a resultados piores que impactam diretamente na incidência e mortalidade de doença (OLUSOLA et al., 2019; BUSKWOFIE et al., 2020)

Existem escassos estudos sobre tendência de mortalidade por câncer de pênis e canal anal/ânus no Brasil, o principal fator de risco para essas neoplasias é o HPV, assim como para o câncer de colo de útero. Investigar as tendências de mortalidade é importante para nortear políticas públicas de prevenção específicas, uma vez que o Brasil é um país continental que apresenta diferenças regionais.

Hipótese:

Discrepância entre as regiões brasileiras nas taxas e tendências de mortalidade dos cânceres estudados.

Metodologia Proposta:

Trata-se de estudo de série temporal, que utilizará informações de mortalidade por câncer de colo de útero (C53 C53.0 C53.2 C53.8 C53.9), canal anal/ânus (C21 C21.0 C21.1 C21.2 C21.8) e pênis (C60 C60.0 C60.1 C60.2 C60.8 C60.9) de acordo com subsídio especificado pelo Código Internacional de Doenças Décima Edição (CID-10). As estimativas populacionais para as Unidades

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



**FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER**



Continuação do Parecer: 5.142.546

da Federação e Brasil entre 1996 e 2019 serão obtidos no site do DATASUS, que fornece estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e os dados de mortalidade serão extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde. (BRASIL, 2021).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar as taxas e tendências de mortalidade para o câncer de colo de útero, canal anal/ânus e pênis no Brasil e Unidades da Federação, de 1996 a 2019.

Objetivo Secundário:

Descrever as taxas de mortalidade de câncer de colo de útero, canal anal/ânus e pênis no Brasil e Unidades da Federação.

Analisar as tendências de mortalidade de câncer de colo de útero, canal anal/ânus e pênis no Brasil e Unidades da Federação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos inerentes à manutenção de sigilo e à confidencialidade durante a coleta e uso dos dados serão mantidos conforme resolução (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.22 e IV.3.b e Carta Circular 166/2018 item 1.b). Ressalta-se que os dados utilizados nesse projeto são secundários, disponibilizados pelo do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, fornecidos pela Secretaria do Sistema Único de Saúde de Informática (DATASUS), no período de 1996 a 2019.

Benefícios:

Com o presente trabalho, espera-se contribuir e ampliar o conhecimento sobre a as tendências de mortalidade por câncer de colo e útero, canal anal/ânus e pênis, o que pode colaborar para a divulgação e a disseminação das informações, de forma a fortalecer e implementar políticas de saúde.

Espera-se auxiliar no aprimoramento e planejamento de ações que irão aumentar a eficiência na prevenção, da doença, na solução de questões associadas a faixa-etária, sexo e região geográfica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo de série temporal, que utilizará informações de mortalidade por câncer de colo

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



**FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER**



Continuação do Parecer: 5.142.546

de útero, canal anal/ânus e pênis. O projeto que utilizará dados secundários, disponibilizados pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, fornecidos pela Secretaria do Sistema Único de Saúde de Informática (DATASUS), com o objetivo de analisar as tendências de mortalidade por câncer de colo de útero, canal anal/ânus e pênis no Brasil e Unidades da Federação, no período de 1996 e 2019. Espera-se encontrar diferenças entre as regiões brasileiras nas taxas e tendências de mortalidade dos cânceres estudados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Recomendações:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

NOTA: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP). O projeto em referência (registro CEP nº. 3154/21) será desenvolvido por Italo Matheus Dias De Andrade, aluno de Mestrado.

NOTA: Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses a partir desta data em relatório (modelo CEP).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1852566.pdf	08/11/2021 11:44:52		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_Gisele_Fernandes_JH.pdf	08/11/2021 11:43:36	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito
Outros	folhaDeRosto.pdf	06/11/2021 16:34:52	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br



**FUNDAÇÃO ANTÔNIO
PRUDENTE - A.C. CAMARGO
CANCER CENTER**



Continuação do Parecer: 5.142.546

Declaração de Instituição e Infraestrutura	infra.pdf	06/11/2021 16:33:40	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoIMDA.docx	02/11/2021 13:50:29	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito
Outros	DOC.pdf	02/11/2021 13:38:43	Gisele Aparecida Fernandes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Sandra Caires Serrano
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211

Bairro: Liberdade

CEP: 01.509-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2189-5020

Fax: (11)2189-5020

E-mail: cep_accamargo@accamargo.org.br