

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Rodrigo Furtado Silva

**Análise de determinantes sociais, clínicos e de serviços de saúde no não recebimento de
cirurgia no câncer epitelial de ovário**

Rio de Janeiro

2023

Rodrigo Furtado Silva

Análise de determinantes sociais, clínicos e de serviços de saúde no não recebimento de cirurgia no câncer epitelial de ovário

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Marianna de Camargo Cancela.

Rio de Janeiro

2023

Título do trabalho em inglês: Analysis of social, clinical and healthcare system determinants and the impact on non-receipt of surgery for epithelial ovarian cancer in Brazil.

S586a Silva, Rodrigo Furtado.
Análise de determinantes sociais, clínicos e do sistema de saúde no não recebimento de cirurgia em câncer epitelial de ovário no Brasil / Rodrigo Furtado Silva. -- 2023.
159 f. : il., mapas.

Orientador: Cleber Nascimento do Carmo.
Coorientadora: Marianna de Camargo Cancela.
Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.
Bibliografia: f. 128-157.

1. Neoplasias Ovarianas. 2. Sistemas de Saúde. 3. Determinantes Sociais da Saúde. 4. Cirurgia. 5. Análise Multinível. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Rodrigo Furtado Silva

**Análise de determinantes sociais, clínicos e do sistema de saúde no não recebimento de
cirurgia em câncer epitelial de ovário no Brasil**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Aprovada em: 22 de setembro de 2023.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Carlos Anselmo Lima
Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Dyego Leandro Bezerra de Souza
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof.^a Dra. Sabrina da Silva Santos
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todas as pessoas que estiveram ao meu lado durante esta jornada desafiadora e recompensadora. Em primeiro lugar, agradeço ao André, meu companheiro, por seu apoio inabalável, paciência e encorajamento constante. Você foi meu pilar fundamental em todos os momentos desta jornada.

Aos meus pais, Rosenília e José Geraldo, agradeço o amor e incentivo ao longo dos anos. Sem o apoio incondicional de vocês, este percurso não teria sido possível. Vocês são minha inspiração.

Aos meus irmãos, Marcelo e Adriana, agradeço por estarem presentes, cada qual a sua maneira. Suas presenças e encorajamento foram um alento inestimável.

Não poderia deixar de mencionar meus amigos, tanto os antigos quanto aqueles que conheci durante o doutorado. Cada um de vocês contribuiu de maneira singular para minha trajetória, seja com uma palavra de incentivo, uma conversa inspiradora ou simplesmente estando ao meu lado nos momentos mais intensos. A amizade é um dos bens mais valiosos e em especial a do Eduardo, cuja generosidade e sabedoria tornaram possível a conclusão da tese.

Por fim, agradeço aos meus orientadores, Cleber e Marianna, por manterem acesa a curiosidade que habita em mim e que me impulsionaram até a conclusão da tese. Esta inquietação incessante, mesmo mediante às adversidades, alimentou minha busca pelo conhecimento e pela excelência acadêmica.

RESUMO

Objetivos: Verificar se fatores sociodemográficos, clínicos e do sistema de saúde estão associados ao não-recebimento de cirurgia em câncer ovariano epitelial (CEO) em hospitais terciários no estado do Rio de Janeiro (RJ) e nas unidades federativas (UF's) do Brasil. **Métodos:** Utilizou-se o Integrador do Registro de Câncer Hospitalar Integrado (IRHC) na extração de dados sociodemográficos, clínicos (estadiamento, tipo de tratamento) e do sistema de saúde (origem de encaminhamento e localização do hospital de tratamento) em mulheres com câncer ovariano (CID C56) de 2005 a 2015, além de variáveis individuais e de contexto de densidade médica, social e geográfico para avaliação de não-cirurgia no Brasil entre 2009 e 2018. Empregou-se modelos de regressão de Poisson no estado do RJ e o modelo multinível de Poisson para análise de pacientes das UF's. **Resultados:** Incluiu-se 1182 mulheres na amostra do Rio de Janeiro (RJ), das quais 406 (34%) não receberam cirurgia. Na regressão múltipla, o maior risco de não receber cirurgia foi nos estádios II (RP 2,20; IC 95% 1,48-3,29), III (RP 2,44, IC 95% 1,81-3,30) e IV (RP 3,88; IC 95% 2,85-5,27) e em pacientes com diagnóstico anterior (RP = 1,70; IC 95% 1,41-2,06) ou com diagnóstico e tratamento prévios (RP = 2,86; IC 95% = 2,38-3,44). Observou-se uma maior prevalência de não-cirurgia em áreas fora da capital do Rio (RP = 1,22, IC 95% 1,02-1,47). No estudo das UF's, incluíram-se 5160 pacientes. Por meio da análise multinível, a prevalência de não recebimento de cirurgia foi 21% maior em pacientes fora das capitais, e o efeito aleatório significativo indicou que a não realização de cirurgia foi diferente entre as UF's. **Conclusões:** O estado do RJ e o Brasil tiveram alta prevalência de não recebimento de cirurgia para CEO em pacientes previamente diagnosticadas e/ou tratadas, sugerindo hesitação por parte da equipe médica na reavaliação cirúrgica conforme às diretrizes. Identificou-se também relação dose-dependente nos estádios mais avançados. Ao nível das UF's, a ruralidade foi importante preditor de não recebimento de cirurgia, sinal de necessidade da expansão ou regionalização do cuidado ao CEO.

Palavras-chave: neoplasias ovarianas; cirurgia; sistemas de saúde; determinantes sociais; análise multinível.

ABSTRACT

Objectives: To verify whether sociodemographic, clinical and healthcare system factors are associated with non-receipt of epithelial ovarian cancer (EOC) surgery in tertiary hospitals in the state of Rio de Janeiro and federation units (FU's) in Brazil. **Methods:** The Integrated Hospital-Based Cancer Registry (IHBCR) was used to extract sociodemographic, clinical (staging, treatment type) and healthcare data (source of referral and treatment hospital location) in women with ovarian cancer (ICD C56) from 2005 to 2015 and individual and medical density, social and geographic context variables for Brazil's federation units (FU's) evaluation from 2009 to 2018. Poisson regression models with robust variance were used and a multilevel Poisson regression was carried out with random effect at Brazil level. **Results:** 1182 women were included in the Rio de Janeiro (RJ) sample, 406 (34%) had not received surgery. In the multiple regression, the highest risk of not undergoing surgery was among cases stages II (PR 2.20; 95%CI 1.48-3.29), III (PR 2.44; 95%CI 1.81-3.30), and IV (PR 3.88; 95%CI 2.85-5.27), and patients with a previous diagnosis (PR = 1.70; 95% CI 1.41-2.06) or with previous diagnosis and treatment for ovarian cancer (PR = 2.86; 95% CI = 2.38-3.44). Higher prevalence of non-surgery therapy was observed in non-capital areas of Rio (PR = 1.22; 95% CI 1.02-1.47). In the multilevel analysis of the FU's, 5160 women were evaluated. The prevalence of non-receipt of surgery was 21% higher in non-capital patients and the significant random effect translates non-receipt differs between federative unities. **Conclusions:** For Rio de Janeiro state and Brazil, there was a high prevalence of non-receipt ovarian cancer surgery in the hospital system to previously diagnosed and/or treated patients suggests staff hesitancy to evaluate guideline adherent surgeries. A dose-dependent relationship has been identified between advanced stages and non-receipt of surgery. At the FU's level, rurality was a major predictor of non-receipt of surgery, denoting the needs of expansion or regionalization of ovarian cancer care.

Keywords: ovarian cancer; surgery; health services; social determinants; multilevel analysis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Critério de Estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO): Estádios segundo critérios da FIGO 8ª edição (2018)	31
Figura 1 - Mapa do estado do Rio de Janeiro e respectivas regiões de saúde.....	54
Figura 2 - Fluxograma de critérios de elegibilidade e inclusão no Estado do Rio de Janeiro..	71
Figura 3 - Fluxograma de critérios de inclusão e exclusão para Análise Multinível de não recebimento de cirurgia em CEO no Brasil.....	76
Quadro 2 - Descrição das variáveis do estudo.....	79
Figura 4 - Estrutura de dados para um modelo hierárquico em dois níveis.....	86
Figura 5 - Efeitos fixos e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) do Modelo Hierárquico com as variáveis individuais.....	101
Figura 6 - Gráfico de barras dos efeitos aleatórios u_j por unidade da federação.....	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características das pacientes com câncer epitelial de ovário do Integrador do Registro Hospitalar de Câncer no Rio de Janeiro, Brasil, 2005-2015, segundo a recepção de cirurgia.....	94
Tabela 2 -	Regressão de Poisson simples e múltipla para não recebimento de cirurgia em câncer de ovário entre 2005 e 2015 no estado do Rio de Janeiro, Brasil.....	97
Tabela 3 -	Prevalência e Razões de Prevalência Simples e Múltipla pela Análise de Regressão de Poisson para o não recebimento de cirurgia em câncer epitelial de ovário, segundo características individuais e de contexto, entre 2009-2018, no Brasil (exceto Goiás e São Paulo).....	103
Tabela 4 -	Análise multinível entre variáveis individuais e de contexto para não realização de cirurgia em mulheres com 18 anos ou mais e câncer epitelial de ovário, 2009-2018, Brasil, por UF (Unidade da Federação, exceto Goiás e São Paulo). Modelo 1: modelo estatístico com inclusão das variáveis do nível individual; Modelo 2: modelo estatístico com inclusão das variáveis dos níveis individual e contextual por UF.....	111

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	<i>American Cancer Society</i>
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
APC	<i>Age-Period-Cohort</i>
AUC	<i>Area Under Curve</i>
BRCA	<i>Breast Cancer Gene</i>
CA 125	<i>Cancer Antigen 125</i>
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CEO	Câncer Epitelial de Ovário
CHORUS	<i>Chemotherapy Or Upfront Surgery</i>
CITS	Carcinomas Intraepiteliais Tubários Serosos
CID	Classificação Internacional das Doenças
CID-O-3	Classificação Internacional das Doenças em Oncologia, 3ª Edição
CRC	Citorredução Cirúrgica
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GOG	<i>Gynecology Oncology Group</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ILP	Intervalo Livre de Platina
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IC	Intervalo de Confiança
MPMN	Modelagem de Regressão de Poisson Multinível
MLG	Modelo Linear Geral
MQGI	Mínimos Quadrados Generalizados Iterativos

NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCDB	<i>National Cancer Data Base</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
QA	Quimioterapia Adjuvante
QTNA	Quimioterapia Neoadjuvante
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

β	Efeitos fixos
u	Efeitos aleatórios
Y	Vetor de observações da variável dependente
X	Matriz dos valores das variáveis independentes
Z	Matriz de planejamento conhecida
v	Vetor de parâmetros de efeitos aleatórios desconhecidos
ε	Vetor de erros aleatórios gaussianos independentes
G	Estrutura de covariância dos efeitos aleatórios
R	Estrutura de covariância dos erros

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	ANATOMIA E FISILOGIA DOS OVÁRIOS.....	18
2.1.1	Anatomia e Fisiologia dos Ovários	18
2.1.2	Fisiologia Ovariana	19
2.2	HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	20
2.2.1	Origens do câncer de ovário	21
2.3	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE OVÁRIO.....	25
2.4	FATORES DE RISCO E PROGNOSTICO DO CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO.....	26
2.4.1	Fatores de Risco	26
2.4.1.1	Fatores Reprodutivos e Hormonais.....	26
2.4.1.2	Obesidade, Dieta, Nutrição e Atividade Física.....	27
2.4.1.3	Outros Fatores de Estilo de Vida e Ambientais.....	28
2.4.2	Fatores Prognósticos	29
2.4.2.1	Características do Tumor.....	29
2.4.2.1.1	<i>Estadiamento</i>	29
2.4.2.1.2	<i>Subtipo Histopatológico</i>	33
2.4.2.1.3	<i>Grau Tumoral</i>	34
2.4.2.1.4	<i>Câncer de Ovário Hereditário</i>	34
2.4.2.1.5	<i>Perfil Molecular</i>	35
2.4.2.1.6	<i>Recidiva ou Recorrência do Câncer de Ovário</i>	36
2.4.2.2	Características Clínicas.....	36
2.4.2.2.1	<i>Idade</i>	36
2.4.2.2.2	<i>Performance Status (PS)</i>	37
2.4.2.2.3	<i>Obesidade</i>	37
2.4.2.3	Características do Tratamento.....	38
2.4.2.3.1	<i>Citorredução Cirúrgica</i>	38
2.4.2.3.2	<i>Quimioterapia Adjuvante (QA)</i>	43
2.4.2.3.3	<i>Abordagem Terapêutica do Câncer de Ovário Recorrente</i>	46
2.5	RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DO CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO.....	48

2.6	DISPARIDADES NA REALIZAÇÃO DE CIRURGIA EM CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO.....	49
2.6.1	Fatores Sociodemográficos.....	49
2.6.2	Fatores do Sistema de Saúde	53
2.6.2.1	Oferta de Equipe Profissional e Estabelecimentos Especializados.....	53
2.6.2.2	Fatores ligado ao Acesso aos Serviços de Oncologia.....	56
2.6.2.2.1	<i>Fatores Geográficos.....</i>	<i>56</i>
2.6.2.2.2	<i>Centralização do Cuidado em Câncer Epitelial de Ovário.....</i>	<i>58</i>
2.6.2.2.3	<i>Ruralidade e o Cuidado Cirúrgico em Câncer de Ovário.....</i>	<i>61</i>
2.6.3	Cirurgias Inadequadas em Câncer Epitelial de Ovário.....	62
2.6.4	Marcadores de Desigualdades Sociais e Renda no Câncer de Ovário.....	64
3	JUSTIFICATIVA.....	67
4	OBJETIVOS.....	69
4.1	GERAL.....	69
4.2	ESPECÍFICOS.....	69
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	70
5.1	ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E DO SISTEMA DE SAÚDE NO NÃO-RECEBIMENTO DE CIRURGIA EM CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.....	70
5.1.1	Desenho do estudo e participantes.....	70
5.1.2	Variáveis do estudo e fonte de dados.....	72
5.1.3	Análise Estatística.....	73
5.2	AVALIAÇÃO DE DETERMINANTES SOCIAIS NO NÃO-RECEBIMENTO DE CIRURGIA EM CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO NO BRASIL.....	74
5.2.1	População de Estudo.....	74
5.2.2	Desenho de Estudo.....	74
5.2.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	74
5.2.4	Caracterização das Variáveis.....	77
5.2.4.1	Variáveis Individuais.....	77
5.2.4.2	Variáveis Agregadas ou de Contexto.....	77
5.2.5	Análise Estatística.....	83
5.2.5.1	Importância da Modelagem de Regressão Multinível ou de Modelos Mistos.....	84
5.2.5.2	Componentes do Modelo Misto ou Hierárquico ou de Efeitos Aleatórios.....	86

5.2.5.3	Etapas da Análise Multinível.....	87
5.2.5.3.1	<i>Modelo Nulo ou Vazio</i>	87
5.2.5.3.2	<i>Análise do modelo com variáveis fixas no nível inferior ou nível um</i>	88
5.2.5.3.3	<i>Avaliação dos coeficientes de regressão das variáveis explicativas</i>	88
5.2.5.3.4	<i>Inclusão das variáveis do nível superior ou nível dois</i>	88
5.2.5.4.5	<i>Interações entre variáveis independentes</i>	89
5.2.5.4	Modelagem de Regressão de Poisson Multinível (MPMN).....	89
5.2.5.4.1	<i>Estimação de Parâmetros por Mínimos Quadrados Generalizados Iterativos (IGLS)</i>	90
5.2.5.4.2	<i>Exploração dos Dados e Comparação de Modelos</i>	90
5.2.5.4.3	<i>Testagem de Hipótese dos parâmetros</i>	90
5.2.5.4.4	<i>Qualidade do Ajuste do Modelo de Regressão de Poisson Multinível</i>	91
5.2.5.4.5	<i>Coefficiente de Partição da Variância (CPV) e Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI)</i>	91
6	ASPECTOS ÉTICOS	92
7	RESULTADOS	93
7.1	ESTADO DO RIO DE JANEIRO.....	93
7.2	BRASIL.....	99
8	DISCUSSÃO	113
8.1	RIO DE JANEIRO.....	113
8.2	BRASIL.....	118
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	127
	REFERÊNCIAS	128
	APÊNDICE A – ANÁLISES ADICIONAIS DO ESTUDO BRASIL	158

APRESENTAÇÃO

Em junho de 2023, completei 25 anos como médico. Ao longo desse período, o meu conceito de saúde mudou inúmeras vezes. Estimulado pelas novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas do final da década de 1990, concluí a residência em Medicina Interna. Com o advento e a pressão mercadológica das subespecializações médicas, digo que a Oncologia Clínica me escolheu, porque nunca foi fácil a decisão de dividir o ser humano em patologias e cuidar de somente uma delas. No entanto, diante de uma das áreas mais difíceis e solitárias para o exercício da profissão, repletas de angústias ao diagnóstico, tratamentos debilitantes, incertezas prognósticas, dores físicas indescritíveis e o sofrimento familiar pelas partidas constantes, constatei que a vida precisava ser digna todo o tempo e para todos. A Epidemiologia veio em momento de questões sobre o binômio avanço-negação da ciência e o aprofundamento das desigualdades múltiplas e desumanizantes do povo brasileiro. Mestre em Ciências da Saúde pela ENSP em 2017, abordando o padrão de qualidade da terapia em mulheres idosas com câncer cervical, hoje defendo uma tese convicto da contribuição na melhora da percepção da importância do cuidado cirúrgico das pacientes com câncer de ovário do Brasil. Se conseguir afetar um colega ou gestor nessa direção, essa tese terá cumprido o que objetivou.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer é a principal causa de morte no mundo, configurando um obstáculo importante à crescente expectativa de vida (Bray *et al.*, 2021). O envelhecimento e o crescimento populacionais, assim como as mudanças na distribuição dos principais fatores etiológicos de doenças, muitos dos quais associados ao desenvolvimento socioeconômico, acarretam um rápido aumento de incidência e mortalidade por câncer e consequentemente, de sua carga global, impactando os sistemas de saúde (Gersten; Barbieri, 2021; Omran, 2005).

As taxas de incidência de câncer vêm aumentando em todos os países, a despeito do nível de renda. O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é uma medida resumo composta por três dimensões e uma delas é a qualidade de vida expressa pelo Produto Interno Bruto (PIB) per capita. Deste modo, nos países de IDH baixo, a incidência do câncer foi de 104,3 por 100.000 mulheres e de 128,0 por 100.000 homens, enquanto em países de IDH muito alto, as incidências foram de 335,3 e 267,6 a cada 100.000 em homens e 100.000 mulheres, respectivamente (Sung *et al.*, 2021). De acordo com o Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas (2019), a mortalidade de homens por câncer em países de IDH elevado é duas vezes a de países com IDH inferior, oscilando entre 122,9 e 141,1 por 100.000 homens, ao passo que houve pouca variação em mulheres pelas categorias de IDH (67,0 a 88,4 por 100.000 mulheres).

O Brasil possui um perfil epidemiológico de câncer heterogêneo, uma vez que as desigualdades socioeconômicas inter e intrarregionais mantêm-se expressivas. As diferenças ocorrem tanto entre as macrorregiões como também se estendem a regiões e municípios de uma mesma unidade da federação (UF). Segundo as estimativas do Instituto Nacional do Câncer do Brasil (INCA) para o triênio 2023-2025 (2023), a distribuição da incidência por macrorregião geográfica mostra que a região Sudeste concentrará mais de 48,4% dos casos novos das neoplasias malignas (exceto pele não-melanoma), seguida pelas regiões Nordeste (22,8%) e Sul (17,1%). Nas regiões Sul e Sudeste predominarão os cânceres de próstata e mama feminina, seguidos pelos de pulmão e de intestino. A região Centro-Oeste, apesar das semelhanças com o padrão sudestino, incorpora em seu perfil o câncer do colo do útero e o de estômago entre os mais incidentes. Nas regiões Norte e Nordeste, as frequências do câncer do colo do útero e de estômago também serão elevadas, mas sem ultrapassar o número de casos novos de cânceres de próstata e mama feminina. A região Norte é a única do país onde as taxas de câncer de mama

e colo do útero serão equivalentes entre as mulheres, fruto de uma transição epidemiológica incompleta.

No esteio das transições epidemiológicas e demográficas, marcadas pela feminização do envelhecimento e com o avanço do câncer como doença não-comunicável de extrema relevância, os tumores ginecológicos se tornarão cada vez mais centrais na adoção de políticas públicas voltadas para os fluxos de rastreamento, diagnóstico e tratamento. O câncer de ovário é um destes tumores malignos, ocupando a oitava posição entre as dez malignidades mais incidentes em mulheres e o terceiro mais frequente do aparelho genital feminino no Brasil, com 7.310 casos para cada ano do triênio ou 6,62 casos novos por 100.000 mulheres (INCA, 2023). Além disso, trata-se de uma malignidade com letalidade alta, visto que dois terços dos casos são diagnosticados em estádios avançados, resultando em uma proporção significativa de óbitos (Menon *et al.*, 2021).

O enfrentamento do câncer consiste na adoção de medidas preventivas, diagnósticas e terapêuticas eficazes, porém a prevenção do câncer epitelial de ovário (CEO) se restringe aos casos hereditários, que representam apenas 20% dos casos (Couch *et al.*, 2017). A oferta de um conjunto de modalidades de tratamento, dentre elas cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia, define um padrão que deve ser seguido no cuidado adequado do câncer. Deste modo, torna-se essencial identificar possíveis barreiras a plena execução de protocolos estabelecidos em diretrizes (*guidelines*) que, por sua vez, se respaldam em estudos clínicos com nível de evidência forte, a fim de garantir a maior probabilidade de sobrevivência (NCCN, 2022).

A literatura internacional demonstra que a conduta terapêutica inadequada, em não conformidade com protocolos fundamentados por especialistas, promovem a perda de efetividade do tratamento oncológico, principalmente na garantia de incrementos na sobrevida (Bristow *et al.*, 2015a). As causas para a falta de adesão às diretrizes vão desde fatores sociodemográficos individuais até fatores ligados a estrutura dos serviços de saúde, caracterizados por ofertas insatisfatórias de profissionais de saúde treinados e de infraestrutura comumente inapta no manejo do câncer de ovário (Bristow, R. E. *et al.*, 2013; Bristow *et al.*, 2014b, 2015b, 2020). As dimensões relativas aos aspectos da oferta de profissionais de saúde, a distribuição territorial de estabelecimentos de saúde capacitados em cirurgia oncológica e as disparidades socioeconômicas e geográficas no acesso a serviços especializados podem impedir que uma proporção razoável de pacientes não se beneficiem dos efeitos positivos encontrado nas diretrizes mais atualizadas (Chase *et al.*, 2012; Karanth *et al.*, 2019; Long *et al.*, 2015). No

contexto brasileiro, as inadequações no cuidado das mulheres com câncer de ovário ainda não estão devidamente descritas, com potencial deletério à sobrevida.

A cirurgia do câncer de ovário, conhecida também como citorredução cirúrgica ou de estadiamento, é a modalidade terapêutica mais importante para o controle da doença. A capacidade de remoção total da doença, sem deixar resíduos macro ou microscópicos, consiste no fator prognóstico mais importante (Bryant *et al.*, 2022; Elattar *et al.*, 2011; International Collaborative Ovarian Neoplasm Group, 2002). No entanto, a não realização de cirurgia em câncer de ovário é uma realidade mesmo em países com centros oncológicos mais avançados, e que independe do comportamento biológico ou das contraindicações clínicas impostas pela neoplasia (Delga *et al.*, 2020). A discussão sobre as disparidades no tratamento cirúrgico do câncer de ovário necessita ser expandido aos países de baixa e média renda, como o Brasil, onde as restrições de financiamento em saúde, principalmente em procedimentos de alta complexidade, impactam sobremaneira as mulheres provenientes das camadas mais vulneráveis da sociedade. Deste modo, a caracterização das disparidades nas diversas etapas do tratamento (clínico ou cirúrgico) podem contribuir na elucidação de eventuais entraves, alguns possivelmente modificáveis, com geração de benefício por meio do aperfeiçoamento da qualidade do cuidado.

A tese se propôs a abordar o não recebimento de cirurgia em pacientes com câncer de ovário sob duas perspectivas. A primeira consistiu na análise exploratória de aspectos sociodemográficos, clínicos e de não acesso à cirurgia citoredutora em CACONs e UNACONs - estruturas oncológicas acreditadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com um Registro Hospitalar de Câncer - no estado do Rio de Janeiro. A segunda abrangeu o efeito das disparidades de densidades médica, hospitais oncológicos e fatores contextuais (IDH e Gini) na não-realização de cirurgia citoredutora em pacientes diagnosticadas com CEO entre as unidades da federação.

A eventual carência de profissionais de saúde especializados no processo de diagnóstico e tratamento do câncer de ovário dificultarão a execução do cuidado integral das pacientes. Além disso, em um contexto de país de renda média e enormes diferenças de acesso à saúde, a análise das disparidades socioeconômicas e de renda entre os entes federativos é crucial, posto que também podem afetar a frequência da não realização de cirurgia. O propósito destas análises é o de gerar dados que permitam a alocação mais precisa de recursos humanos e estruturais, reduzindo possíveis lacunas da terapia em pacientes com câncer epitelial de ovário.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DOS OVÁRIOS

2.1.1 Anatomia dos ovários

Normalmente, os ovários são encontrados próximos às tubas uterinas, dentro da fossa ovariana na pelve. A fossa ovariana é composta pela bifurcação da artéria ilíaca externa e da artéria ilíaca interna. O ligamento umbilical medial localiza-se anteriormente ao ovário, enquanto o ureter e a artéria ilíaca interna estão na região posterior. O infundíbulo da tuba uterina, juntamente com o ligamento suspensor ou infundíbulo-pélvico, que é uma extensão posterior do ligamento largo do útero, chamado de mesovário, posicionam-se na porção superior .

A conexão do ovário à parede corporal é feita pelo ligamento suspensor do ovário. Inferiormente, o ângulo do corpo e a tuba uterina, por meio do ligamento próprio do ovário, delimitam o órgão. Além disso, o ovário possui dois ligamentos. O ligamento suspensor envolve tanto a artéria quanto a veia ovariana, bem como os plexos nervosos simpático e parassimpático. O ligamento próprio do ovário é o remanescente do gubernáculo, que é um cordão fibroso embrionário unindo a gônada em desenvolvimento ao assoalho pélvico e não contém nenhum vaso (Brazert *et al.*, 2020).

As dimensões mais habituais do ovário são 2,0 cm de largura, 3,5 cm de comprimento e 1,0 cm de espessura, comparável ao tamanho de uma bola de golfe. O volume do ovário muda conforme as mulheres envelhecem. Um estudo de Zhu *et al.* (2016) constatou que 69% das mudanças no volume ovariano podem ser atribuídas exclusivamente à idade. Deste modo, o volume do ovário é em média de 0,7 ml aos dois anos de idade. Aos 20 anos de idade, o volume atinge o pico de 7,7 ml. Posteriormente, o volume diminui lentamente até a menopausa, quando o volume médio passa a 2,8 ml.

A micro-anatomia do ovário inicia no epitélio externo, composto por células cúbicas simples e é chamado de epitélio germinativo. Abaixo dessa camada, localiza-se a túnica albugínea que é um tecido conjuntivo denso composto de colágeno. A próxima zona contém os folículos ovarianos e é chamada de córtex, no qual se observam folículos de diferentes tamanhos e maturidade. A zona mais central é a medula, com tecido conjuntivo frouxo que contém os principais vasos sanguíneos, em uma região conhecida como hilo ovariano (Zik *et al.*, 2019).

Os ovários saudáveis são palpáveis no exame físico, mas, por vezes, essa palpação é dificultada por variações anatômicas e pela compleição física da paciente. Em geral, cistos ovarianos são mais acessíveis ao exame clínico e a ultrassonografia é um dos métodos mais estabelecidos para avaliação dos ovários (Peña *et al.*, 2020). Nas duas últimas décadas, os procedimentos laparoscópicos ganharam relevância, devido ao risco baixo e alta especificidade, e é principalmente indicado quando modalidades menos invasivas são inconclusivas (Vrie *et al.*, 2019). Vários processos patológicos ocorrem nos ovários, incluindo câncer de ovário, torções ovarianas, gestações ectópicas, abscessos ovarianos, desequilíbrios hormonais ou cistos. Essas condições prejudicam à saúde das pessoas afetadas, além de serem motivo de dificuldade na diferenciação diagnóstica.

2.1.2 Fisiologia Ovariana

Os ovários possuem dupla função. A primeira consiste na produção de hormônios na puberdade. Neste período, a secreção de hormônios é progressiva, incluindo estrogênio, testosterona, inibina e progesterona, em resposta aos níveis elevados do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), iniciando a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HPP) (Petraglia *et al.*, 2008). O hipotálamo responde pela produção do GnRH, que age sobre as células da hipófise anterior que, por sua vez, leva a secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). O FSH tem afinidade pelas células da granulosa, responsáveis pelo crescimento e a maturação dos folículos. O LH estimula as células da teca, que produzem androgênios e precursores do estradiol. A transformação de estradiol em estrogênio ocorre com mais intensidade na puberdade e o aumento do estrogênio leva ao desenvolvimento das características sexuais secundárias (Owens *et al.*, 2019).

A segunda função ovariana é abrigar os ovócitos, que começam a se desenvolver no útero e pausam seu desenvolvimento até a puberdade. O óvulo, ao amadurecer, é liberado quando ocorre o pico de secreção do LH pela hipófise, definindo a ovulação. O folículo antral médio tem entre 2 e 9 mm de diâmetro e o número médio de folículos geralmente é inferior a 25 folículos. Durante o ciclo menstrual, um folículo dominante se forma, enquanto os demais sofrem um processo de degeneração.

O ovário, portanto, é a glândula sexual ou gônada feminina, pareado, localizado na região intraperitoneal, nos quadrantes inferior esquerdo e direito do abdômen, respectivamente. A sua função primordial é voltada para a reprodução, por meio da produção de hormônios (Tetkova *et al.*, 2019). As células da granulosa e as células da teca encontradas no ovário

secretam múltiplos hormônios, incluindo estrogênio e progesterona. Os folículos amadurecem durante a fase de proliferação no ovário. O folículo dominante maduro, sob o pico do hormônio luteinizante (LH), expelle o ovócito que vai migrar pelas tubas uterinas em direção ao útero (Li *et al.*, 2019). O corpo lúteo, um órgão endócrino temporário, assumirá as funções ovarianas neste momento, com secreção contínua de grandes quantidades de progesterona e quantidades menores de inibina A e estradiol. O ovócito fica protegido pela descarga hormonal, o que confere tempo para que o espermatozoide encontre o óvulo e assim sejam implantados antes da menstruação.

Caso a fertilização ocorra, o blastocisto recém-formado produzirá o hormônio gonadotrofina coriônica humana (HCG), que sinaliza para o corpo lúteo manter a secreção de progesterona. A placenta, assim que amadurece, assumirá essa função no lugar do blastocisto. Em contrapartida, na ausência de fertilização, o corpo lúteo se degenerará em corpo albicans, com queda abrupta dos níveis de progesterona, iniciando o processo de menstruação (Barbieri, 2014). A infertilidade, dor ou desequilíbrios hormonais podem resultar de desordens nos complexos sistemas de retroalimentação nos ovários, como anteriormente descrito.

2.2 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

O câncer de ovário é uma doença repleta de paradigmas e constitui um sério problema de saúde. O conhecimento de sua história natural é importante, uma vez que possui origem multifatorial, com aumento da probabilidade de óbito secundário a recidivas e metástases. Deste modo, o câncer de ovário representa um grande desafio para Oncologia.

As pesquisas científicas sobre a história natural doença datam de mais de 150 anos e durante esse tempo, a taxa de mortalidade não sofreu mudanças significativas, apesar dos avanços terapêuticos, que são caros e sofisticados para a grande parcela da população (Vargas, 2014). Depois da virada do século XX, melhorias na sobrevida em cinco anos foram discretas. Embora a sobrevida global, após o advento do uso de platina, tenha aumentado de 30% para 50%, o benefício nas mulheres com tumores avançados foi bastante modesto, em torno de 5%, variando de 20% para apenas 25% (Sant *et al.*, 2003).

A maior frequência dos cânceres ovarianos ocorre no epitélio, com uma fração menor originando-se em células estromais e células germinativas. Os cânceres epiteliais podem ser divididos em tumores do tipo I e do tipo II. Enquanto os tumores do tipo I (endometrióide, células claras, seroso de baixo grau e mucinoso) geralmente se comportam de forma mais

indolente, os tumores do tipo II, compostos principalmente por carcinomas serosos de alto grau, se comportam de forma muito mais agressiva, com disseminação precoce e generalizada (Kurman; Shih, 2016). Entre todos os carcinomas epiteliais, o carcinoma seroso de alto grau representa de 60% a 80% dos casos, seguido por carcinoma mucinoso (5%-10%), carcinoma endometrióide (7%-10%), carcinoma de células claras (8%-12%), carcinosarcoma (5%) e histologias mais raras (3%) (Seidman *et al.*, 2015). O quadro clínico associado ao câncer de ovário costuma ser inespecífico. Sintomas como dor abdominal, edema ou sintomas gastrointestinais, como alteração no hábito intestinal, se associam aos cânceres do tipo I e do tipo II indistintamente (Dilley *et al.*, 2020). Nestes casos, deve-se proceder a exames de imagem pélvica e/ou abdominal e teste do antígeno cancerígeno (CA) 125 no soro. Até agora, não há testes de triagem diagnóstica comprovados e com capacidade de melhorar o diagnóstico precoce ou reduzir a mortalidade específica da doença (Menon *et al.*, 2021).

2.2.1 Origens do câncer de ovário

As teorias para o desenvolvimento do câncer de ovário são fruto do conhecimento dos fatores de risco e de proteção, porém a compreensão dos locais de origem aperfeiçoou-se pelo avanço dos estudos de fatores moleculares e predisposição genética. As teorias propostas para a carcinogênese ovariana incluem ovulação incessante, estimulação gonadotrópica, menstruação retrógrada e inflamação tubária. Contudo, os conceitos por trás dessas teorias e as vias propostas podem se sobrepor (Otsuka, 2021).

A hipótese do desenvolvimento a partir de ovulação incessante sugere que ciclos ovulatórios mais frequentes levam à formação e crescimento de folículos dominantes, produtores de um líquido rico em estrogênio e indutores de pequenos traumas pelo ato da ovulação que ocasionam a proliferação epitelial circunjacente, inflamação, reparo de lesões e aumento dos danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA). O acúmulo desses eventos ao longo do tempo podem contribuir para a transformação pré-maligna. Estudos epidemiológicos com forte nível de evidência demonstraram um risco reduzido de câncer de ovário em mulheres que experimentam menos ciclos ovulatórios devido à amamentação, gravidez ou uso de contraceptivos orais (Babic *et al.*, 2020; Beral *et al.*, 2008). Por outro lado, a insuficiência de evidências consistentes no aumento de risco para o câncer de ovário em pacientes submetidas à fertilização *in vitro*, contradiz a teoria da ovulação incessante (Rizzuto; Behrens; Smith, 2019).

A mesma sequência de inflamação e reparo de lesões sustenta uma das primeiras teorias da origem do câncer de ovário, que é a do cisto de inclusão. A suposição é de que cistos de inclusão estromais, originários da invaginação do epitélio de superfície, sejam envolvidos por um ambiente impregnado de gonadotropina capaz de induzir lesões precursoras a carcinogênese (Scully, 1995).

Recentemente, reforçado pelos estudos moleculares, dados mais convincentes indicam que a tuba uterina é a origem de muitos casos de câncer de ovário. O primeiro relato de carcinomas intraepiteliais tubários serosos (CITSs) em tubas uterinas removidas profilaticamente, muitas delas provenientes de mulheres com mutações BRCA1, foi feito por um grupo de pesquisadores holandeses (Werness *et al.*, 2000). O aspecto mais contundente de que o CITS seja um precursor do câncer de ovário é a similaridade morfológica e molecular (mutação TP53) dos CITSs e das lesões de carcinoma ovariano seroso de alto grau (Piek *et al.*, 2001). Kurman e Shih (2016) identificaram que até 60% das tubas uterinas em pacientes com câncer de ovário apresentam CITS no momento da histerectomia ou cirurgia ginecológica anterior, corroborando seu papel de precursor neoplásico.

A inflamação crônica das tubas também foi proposta como carcinogênica fundamentada na exposição do epitélio da tuba uterina à menstruação retrógrada ou a agentes infecciosos e inflamatórios (Salvador *et al.*, 2009). A favor dessa hipótese estão grandes estudos populacionais que demonstraram a redução na incidência de câncer de ovário entre 28% e 35% na obstrução da tuba, seja por meio de ligadura tubária ou por realização prévia de salpingectomia (Falconer *et al.*, 2015).

Os cânceres epiteliais ovarianos do tipo endometrióide e de células claras são conhecidos pela associação à endometriose. Devido à sua localização anatômica, acredita-se que as tubas uterinas também integrem, mesmo que parcialmente, a patogênese de cânceres relacionados à endometriose, por meio da migração de tecido endometrial pelas tubas até os anexos. Estudos prévios identificaram a ligadura tubária oclusiva como protetora contra o desenvolvimento de etiologias endometrióides/células claras, relatando uma redução de até 50% nessas histologias, o que apoia a teoria do efluxo de material endometrial como um potencial contribuinte para histologias ovarianas não-serosas (Sieh *et al.*, 2013).

Embora a endometriose em si não seja considerada uma condição pré-maligna, existem muitos componentes da endometriose que tornam plausível a transformação maligna. Por exemplo, lesões endometriais estão associadas a inflamação crônica e liberação de citocinas que podem precipitar a transformação maligna de implantes em câncer. Devido aos fatores de

risco sobrepostos entre endometriose e câncer de ovário (menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade), a taxa de câncer de ovário entre pacientes diagnosticadas com endometriose é maior do que na população geral. Um estudo sueco mostrou que, em comparação aos controles, pacientes com endometriose têm de 1,3 a 2,0 vezes a chance de desenvolver câncer de ovário e receber um diagnóstico em uma idade mais jovem do que aquelas sem endometriose (Melin *et al.*, 2006). Dada a propensão ao desenvolvimento de sintomas, a maioria das pacientes que recebe um diagnóstico de câncer de ovário associado à endometriose apresenta doença em estágio I em comparação com a população geral (Sainz de la Cuesta *et al.*, 1996).

Um estudo de base populacional, cooperativo, com pacientes europeias e câncer de ovário demonstrou que a sobrevida relativa em 5 anos entre 2000 e 2007 foi de 38% (Sant *et al.*, 2015). A sobrevida inferior está relacionada ao diagnóstico feito em estádios avançados da doença (Siegel *et al.*, 2022). Trata-se de uma neoplasia com resposta superiores à 80% dos casos expostos a quimioterapia sistêmica em conjunto com cirurgia citorrredutora agressiva (Chan *et al.*, 2006). Apesar da resposta completa (RC) com a quimioterapia de primeira linha (QT), o câncer epitelial ovariano recai em mais de 50% das mulheres.

O câncer ovariano epitelial ocorre em cerca de 90% dos casos, e apenas 10% têm origem em células germinativas, cordões sexuais e células estromais do ovário. Aproximadamente 75-80% dos casos de câncer ovariano epitelial são do tipo histológico seroso. Os tipos histológicos menos comuns incluem mucinoso, endometrióide, de células claras, Brenner e sem diferenciação (Scully, 1995).

Como anteriormente exposto, não está totalmente solucionada a origem do câncer de ovário, que pertence ao grupo de doenças crônicas e degenerativas, com uma extensa história natural. A recidiva pode ocorrer mesmo após dez anos de controle, sendo fatais a curto prazo. A ausência de recidiva nos primeiros dois anos após o diagnóstico para estádios localmente avançados parece ser um período crítico adequado na definição de um bom prognóstico de sobrevida, assim como um longo período livre da doença (Kurta *et al.*, 2014).

Frequentemente, o câncer de ovário é revelado pelo aumento do volume abdominal, mas os sintomas são vagos, ignorando-se a presença de um tumor anexial porque o desconforto não é intenso, muitas vezes confundido, tanto pela paciente quanto pelo médico, com condições gastrointestinais e urinárias. Quando o tumor ovariano maligno se torna aparente, 79% dos casos são diagnosticados em estádios avançados, e os sintomas dependerão do órgão comprometido. Nesse momento, a mulher experimenta sintomas gastrointestinais intensos, com

dor abdominal inferior ou pélvica, constipação e/ou diarreia periódicas, além de possível sangramento vaginal (Salima *et al.*, 2022).

Além disso, as pacientes geralmente são tratadas para úlceras, colite e, não raramente, doença hepática, principalmente doença da vesícula biliar. O volume e o diâmetro do abdômen aumentam repentinamente devido à ascite, com início gradual de dispneia, de acordo com o volume em litros pressionando o diafragma, o que dificulta o movimento respiratório. Ao contrário de outros tumores, o peso corporal das pacientes aumenta devido ao acúmulo de fluido na cavidade abdominal.

O diagnóstico em estádios iniciais usualmente é acidental ou incidental, às vezes pela torção do pedículo ovariano, que requer uma laparotomia investigativa para abdome agudo. As alterações benignas costumam ser mais frequentes do que o câncer de ovário inicial, e em geral, se resolvem no próximo período menstrual. A boa prática médica contempla uma anamnese direcionada ao tumor anexial e realização de um exame físico, incluindo exames retal e vaginal, essenciais para aumentar as possibilidades de cirurgia inicial que, naturalmente, deve ser realizada por um onco-ginecologista.

A avaliação inicial de pacientes com suspeita de câncer de ovário, após a anamnese inicial, exame físico, resultados laboratoriais e testes para o marcador tumoral CA 125, deve se concentrar em investigar o conteúdo da cavidade abdominal. Portanto, exames de imagem devem ser realizados, como ultrassom, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Entretanto, nenhum desses exames fornece detalhes do estadiamento correto do tumor (Davenport *et al.*, 2022).

Segundo Dodge e colaboradores (2012), quando tecnicamente disponível, a recomendação em tumor anexial suspeito é a ultrassonografia transvaginal com Doppler colorido, com uma sensibilidade de mais de 93,5% e especificidade de 91,5%. A ressonância magnética (RM) é a mais adequada para investigação anexial na ausência do ultrassom com Doppler, especialmente na suspeita de atividade tumoral fora da pelve (Medeiros *et al.*, 2011). A RM foi superior a tomografia computadorizada (TC), mostrando uma sensibilidade de 91,1% e especificidade de 84% contra 87,2% e 84% da TC, respectivamente.

De acordo com Charkhchi *et al.* (2020), os níveis séricos do antígeno associado ao tumor ou CA 125 podem estar elevados em outros tumores malignos, como cânceres de mama, pâncreas, cólon, pulmão e endométrio. Portanto, não é recomendado como um método único ou padrão para o diagnóstico do câncer de ovário. Na elevação de três vezes o valor normal, identificou-se uma sensibilidade de 78,7% e especificidade de 77,9%. Entretanto, valores

elevados de CA 125 podem ser encontrados em vários distúrbios ovarianos benignos, principalmente em mulheres na pré-menopausa, com distúrbios relacionados à infertilidade, como endometriose, cisto endometrial, doença inflamatória pélvica, hepatite, gravidez, menstruação, peritonite e após cirurgia abdominal recente.

2.3 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE OVÁRIO

O câncer de ovário representa o oitavo câncer mais comum e a oitava causa de morte por câncer em mulheres no mundo (Ferlay *et al.*, 2021). Segundo dados da IARC (*International Agency of Research on Câncer*) em 2020, o câncer de ovário figurava como o terceiro tumor ginecológico mais frequente no mundo, com 313.959 novos casos estimados (1,6 casos/100.000 mulheres) e uma mortalidade estimada de 207.252 (2,1 óbitos/100.000). A taxa de incidência estimada padronizada por idade é de 6,6/100.000 mulheres, com uma taxa de mortalidade de 4,2/100.000 e um prevalência em 5 anos de 21,3% (IARC, 2022).

Globalmente, nota-se uma marcante disparidade na incidência do câncer de ovário. A Europa e América do Norte registram as maiores incidências, em oposição a China e África, onde as taxas de casos novos são menores. As taxas de incidência, padronizadas por idade, variam de 4,4 casos por 100.000 na África para 10,7 casos por 100.000 mulheres no centro-leste da Europa. A América do Sul, Ásia e países do Caribe encontram-se em uma faixa intermediária de 4 a 8 casos por 100.000 mulheres (IARC, 2022). Em países de baixa e média rendas, em função da maior incidência do câncer de ovário em mulheres mais velhas e da menor expectativa de vida, as taxas de câncer de ovário são potencialmente menores. No entanto, o acesso e a qualidade do cuidado, além da dificuldade estrutural no diagnóstico precoce nestes países atuam como confundidores significativos da relação entre câncer de ovário e expectativa de vida (Cabasag *et al.*, 2022).

As tendências das taxas de incidência do câncer de ovário entre 2005 e 2015 mostraram crescimento, principalmente nas Américas Central e do Sul, Ásia e Europa centro-oriental. O recente crescimento econômico de países menos desenvolvidos e as consequentes mudanças nos estilos de vida acarretaram aumentos nas taxas de incidência e de mortalidade. O aumento mais significativo foi observado no Brasil, com uma mudança percentual média de 4,4% ao ano. Portanto, a incidência e os riscos de câncer de ovário persistem de forma diferenciada no mundo, afetando as coortes de nascimento mais jovens nestas regiões (Zhang *et al.*, 2019).

No Brasil, a taxa de incidência padronizada por idade foi de 5,01 casos por 100.000 mulheres em 2023. O câncer de ovário é a terceira neoplasia ginecológica mais comum no país, com uma estimativa anual de 7.310 casos novos de câncer no triênio 2023-2025. Assim, a taxa de incidência estimada é de 6,62 casos novos a cada 100 mil mulheres, ocupando oitavo lugar dentre os cânceres mais incidentes em 2023. Os riscos estimados pelas macrorregiões brasileiras variam de 3,61 casos novos por 100.000 na região Norte até 7,37 por 100.000 mulheres nas regiões Sul e Sudeste (INCA, 2023). Em relação à taxa de óbito, o dado mais atualizado mostra que o risco de morte em 2020 foi de 3,62/100 mil mulheres, com 3.920 óbitos (Brasil, 2022).

Em relação à idade, a incidência do câncer de ovário associa-se positivamente, com acréscimos de 11% a cada ano de idade em mulheres com mais de 50 anos (Gates *et al.*, 2010). As mulheres pós-menopausadas são as mais afetadas e a idade mais avançada está relacionada também a diagnósticos em estádios tardios, com sobrevidas inferiores a de mulheres mais jovens (Holschneider; Berek, 2000). Trata-se de uma doença com elevado contingente idoso, com uma proporção menor em mulheres mais jovens, as quais estão geralmente ligada a alterações hereditárias de susceptibilidade para câncer de ovário, com médias de idade entre 43 a 59,5 anos (Pennington; Swisher, 2012).

2.4 FATORES DE RISCO E DE PROGNOSTICO DO CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO

2.4.1 Fatores de risco

2.4.1.1 Fatores Reprodutivos e Hormonais

A influência hormonal na patogênese do câncer de ovário pode se dividir em duas hipóteses. A primeira se baseia na ovulação incessante, quando a taxa de divisão celular aumenta, e conseqüentemente, resulta em maior reparo do epitélio da superfície ovariana, tornando-o suscetível à mutações espontâneas e a um risco elevado de câncer de ovário (Casagrande *et al.*, 1979; Tung *et al.*, 2005). Outra via carcinogênica seria proveniente do estímulo hormonal das gonadotropinas (hormônios luteinizante e estimulador de folículo) no ciclo menstrual e ovulatório das mulheres, com alterações estruturais sucessivas do epitélio ovariano (Moorman *et al.*, 2002), a exemplo da menarca precoce e da menopausa tardia (La Vecchia, 2017). Por outro lado, a supressão ovulatória resultante de múltiplas gestações e da

amamentação reduziriam a probabilidade de câncer de ovário em 30 a 60%, frente às mulheres nulíparas (Li *et al.*, 2014; Risch, 1998).

Os papéis patogênicos da atividade hormonal exógena dependem do momento da vida fértil em que são empregados. Em mulheres na pré-menopausa, os contraceptivos orais e os dispositivos intrauterinos (DIU) teriam um efeito protetor, diretamente proporcional ao tempo de uso (Balayla *et al.*, 2021; La Vecchia; Franceschi, 1999). No entanto, o risco de câncer de ovário parece aumentar com a terapia de reposição hormonal (TRH), mesmo com períodos de reposição inferiores a 5 anos na pós-menopausa (Lacey *et al.*, 2002).

A endometriose ovariana, que consiste na presença de glândulas e estroma endometriais fora da cavidade uterina, aumenta discretamente o risco de câncer epitelial de ovário, especialmente dos tipos endometrióide e de células claras. Entretanto, o processo carcinogênico ainda é controverso e o risco absoluto de câncer epitelial de ovário permanece baixo, com aproximadamente dois casos a mais a cada 10.000 mulheres-ano para pacientes com endometriose ovariana versus aquelas sem endometriose (Saavalainen *et al.*, 2018).

2.4.1.2 Obesidade, Dieta, Nutrição e Atividade Física

O estrogênio produzido na pós-menopausa origina-se em grande parte da conversão (aromatização) de androgênios no tecido adiposo. Tumores de origem hormonal, como câncer de mama pós-menopausal e de endométrio, suscitaram a hipótese de uma possível associação na patogênese do câncer de ovário.

Uma meta-análise de estudos populacionais identificou que mulheres com sobrepeso (25-29,9 kg/m²) e obesas (> 30 kg/m²) tinham um risco maior na comparação às mulheres de peso normal (Olsen *et al.*, 2007). Este resultado foi corroborado em outra análise de 12 estudos prospectivos, com a identificação de risco aumentado de câncer de ovário em mulheres obesas na pré-menopausa (Schouten *et al.*, 2008).

Por outro lado, a dieta e aspectos nutricionais, em geral, não se mostraram até o momento, consistentes para a proteção ou risco de câncer de ovário, mesmo após vários estudos epidemiológicos analíticos (Kolahdooz *et al.*, 2010; Wallin; Orsini; Wolk, 2011).

Os benefícios de exercícios físicos sobre a saúde geral estão bem estabelecidos, entretanto, a associação com redução do risco de câncer de ovário é controversa. A atividade física, ao diminuir os níveis de estrogênio por meio da redução de tecido adiposo, levaria a menor frequência de ovulação e de inflamação crônica, conferindo proteção contra o câncer de ovário (McTiernan; Irwin; VonGruenigen, 2010). Em um estudo de meta-análise conduzido por

Olsen e colaboradores (2007) estimou-se uma redução no risco desta neoplasia em cerca de 20% nas mulheres fisicamente mais ativas comparadas às menos ativas, porém Leitzmann *et al.* (2009) não observou nenhuma associação em estudo prospectivo sobre relação entre exercício físico e câncer de ovário.

2.4.1.3 Outros Fatores de Estilo de Vida e Ambientais

O tabagismo, em estudos mais recentes sobre a relação com câncer de ovário, foi identificado como fator de risco ao desenvolvimento de alguns subtipos histológicos. O risco do subtipo mucinoso aumentou em 50 % das mulheres, enquanto não houve associação para os subtipos serosos ou de células claras e tabagismo (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer *et al.*, 2012).

Em relação aos estudos do consumo de álcool e câncer de ovário, os resultados são inconsistentes. Várias tentativas para quantificar o risco pelo tipo de álcool consumido, subtipo histológico do tumor ou por modificadores de efeito (como ingestão de fibra na dieta) foram frustrantes. Rota e colaboradores (2012), por meio de uma revisão sistemática e meta-análise de estudos caso-controle e de coorte, não identificaram associação do consumo de álcool e câncer de ovário. Assim, até o momento, o etilismo não parece ter papel direto no desenvolvimento de câncer de ovário.

Um dos fatores ambientais seria a exposição ocupacional ao asbesto. Entretanto, o excesso de risco para câncer de ovário não está bem estabelecido (Reid; Permuth; Sellers, 2017). Ainda assim, a IARC define que a exposição ao asbesto é suficiente para causar câncer de ovário. Em relação ao uso de talco genital, a IARC também o considera um possível carcinógeno em seres humanos, corroborado por uma meta-análise publicada em 2008, que detectou um risco 35% maior de câncer de ovário nas mulheres expostas ao talco (Langseth *et al.*, 2008).

No Brasil, a fração de câncer atribuível ao estilo de vida, ocupação, infecções e agentes ambientais seria de 35% dos casos novos e 39% dos óbitos em mulheres diagnosticadas com câncer em 2020. As frações mais altas foram devidas ao tabagismo, infecções, baixo consumo de frutas e legumes, excesso de peso, fatores reprodutivos e inatividade física. Em relação ao câncer de ovário, a fração populacional atribuível a fatores modificáveis foi de 1,5%, com uma estimativa de 75 óbitos e 142 casos projetados para 2020. Entretanto, nenhum dos fatores abordados mostrou-se significativo para câncer de ovário (Silva *et al.*, 2016).

2.4.2 Fatores Prognósticos

Os fatores prognósticos são diversos. O tipo histológico é um deles, sendo o mais frequente o de origem epitelial, apresentando-se de forma avançada em mais de 70% das pacientes. A sobrevida em 5 anos, com dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) e publicados pela *American Cancer Society* (ACS) em 2018 foi estimada em 31% para mulheres com metástases à distância, 75% para aquelas com doença regional (comprometimento de estruturas vizinhas ou linfonodos) e 93% para doença confinada ao(s) ovário(s) (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019).

Estadiamento, tratamento instituído e as condições de ressecabilidade (total ou parcial), além dos fatores demográficos são importantes fatores prognósticos, com amplo respaldo na literatura (Bryant *et al.*, 2022; Chang *et al.*, 2018; Cronin *et al.*, 2019). Nos últimos anos, parte considerável da pesquisa em câncer epitelial de ovário tem se voltado para as análises de alterações moleculares. A maior compreensão da biologia tumoral contribui progressivamente no avanço tanto da predição de sobrevida e de resposta às modalidades de tratamento, mas também na identificação de possíveis alvos “acionáveis”, ou seja, estruturas celulares de proliferação tumoral passíveis de atividade terapêutica. Mesmo assim, o comprometimento frequente de várias estruturas intra-abdominais na apresentação, a ausência de ferramentas de rastreamento efetivas para detecção em estádios iniciais e a recorrência de doença resistente a quimioterapia torna o prognóstico do câncer epitelial de ovário reservado na maioria dos casos (Rojas *et al.*, 2016).

2.4.2.1 Características do Tumor

2.4.2.1.1 Estadiamento

Os sistemas de estadiamento descrevem a gravidade do câncer de um paciente e empregam terminologia uniforme que auxiliam a investigação e comunicação entre pesquisadores de todo o mundo. Portanto, o estadiamento otimiza o planejamento terapêutico mais adequado, com capacidade de apontar superioridade entre intervenções por meio de desfechos clínicos, principalmente a sobrevida global, pelos níveis de acometimento da doença (Siegel *et al.*, 2022).

Desde o século XX, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) desenvolve e aperfeiçoa um sistema de estadiamento próprio e amplamente utilizado para o câncer de ovário (Odicino *et al.*, 2008). O Quadro 1 mostra como o sistema é norteado pela

evidência cirúrgica da extensão da patologia e se correlaciona com a classificação TNM, que por sua vez é o mais universalmente empregado nos demais tipos de câncer (Amin *et al.*, 2017). Kehoe e colaboradores (2020) definiram que o estadiamento é o fator inicial de predição para risco de morte por câncer de ovário, independente dos demais fatores, com extensa revisão nas últimas 4 a 5 décadas quanto à sua aplicabilidade.

Quadro 1 (continua). Critério de Estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO): Estádios segundo critérios da FIGO 8a edição (2018)

Estádio	Critério de estadiamento	Subestádios	Descrição
I	Tumor limitado ao(s) ovário(s)/trompa(s) de falópio	IA	tumor limitado a um ovário (cápsula intacta) ou a uma trompa de falópio; ausência de células malignas na superfície dos órgãos, ascite ou lavado peritoneal
		IB	tumor limitado a ambos os ovários (cápsula intacta) ou trompas de falópio; ausência de células malignas na superfície dos órgãos, ascite ou lavado peritoneal
		IC	tumor limitado a ambos os ovários ou trompas de falópio e um dos seguintes:
			IC1: derramamento cirúrgico IC2: ruptura de cápsula pré-cirurgia ou detecção de tumor na superfície IC3: células malignas em ascite ou lavado peritoneal
II	Tumor envolve um ou ambos os ovários/trompas de falópio com extensão pélvica de doença abaixo da rima pélvica ou câncer peritoneal primário	IIA	extensão/implantes de tumor no útero e/ou trompas de falópio e/ou ovários
		IIB	extensão/implantes de tumor a outras estruturas pélvicas
III	Tumor envolve um ou ambos os ovários/trompas de falópio ou câncer peritoneal primário, com metástases peritoneais microscópicas confirmadas fora da pelve e/ou	IIIA	IIIA1: linfonodos retroperitoneais positivos (histologia) IIIA1i: metástase com 10 mm ou menos IIIAii: metástase com mais de 10 mm
			IIIA2: envolvimento microscópico peritoneal extrapélvico ± LNRP positivo
		IIIB	metástases peritoneais macroscópicas fora de pelve, com 2 cm ou menos na maior dimensão, com ou sem metástase para LNRP

Quadro 1 (continua). Critério de Estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO): Estádios segundo critérios da FIGO 8a edição (2018)

Estádio	Critério de estadiamento	Subestádios	Descrição
	metástases para linfonodos retroperitoneais (LNRP)	IIC	metástases peritoneais macroscópicas fora de pelve, com 2 cm ou menos na maior dimensão, com ou sem metástase para LNRP. Inclui envolvimento de cápsula hepática e/ou esplênica (sem envolver parênquima)

Quadro 1 (conclusão). Critério de Estadiamento da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO): Estádios segundo critérios da FIGO 8a edição (2018)

Estádio	Critério de estadiamento	Subestádios	Descrição
IV	metástases distantes	IVA	derrame pleural com citologia positiva
		IVB	acometimento de parênquima hepático ou esplênico, cadeias nodais extra-abdominais (inclusive cadeia inguinal) e intestino (acometimento transmural)

Fonte: Berek *et al.*, 2018

Os estádios mais avançados correspondem a doenças mais extensas, com uma probabilidade menor de ressecção cirúrgica de todas as lesões visíveis, também denominadas de citorreduções completas ou “ideal” / “ótima”. Ao contrário do que ocorre com o câncer epitelial de ovário em estádios iniciais (estádios I e II), as cirurgias para os estádios III (doença extrapélvica) e estágio IV (doença extra-abdominal ou infiltração parenquimatosa de órgãos) são consideradas radicais e conferem alta morbidade peri-operatória (Angeles *et al.*, 2021; Hiu *et al.*, 2022). Além disso, a presença de derrame pleural maligno (comprovação de células malignas no líquido pleural) indica um prognóstico significativamente pior que a doença no estágio III (Eitan *et al.*, 2005).

2.4.2.1.2 Subtipo Histopatológico

A combinação de aspectos morfológicos e moleculares do câncer epitelial de ovário permitiu uma mudança paradigmática na classificação destes tumores. O modelo de classificação dualística foi concebido para identificar grupos que pudessem ter em comum características patológicas e clínicas, com vistas a proporcionar maior capacidade preditiva e prognóstica da ação de terapias (Kurman; Shih, 2016).

Os tumores do Tipo I incluem cânceres serosos e endometrióides de baixo grau, células claras, mucinosos e de células transicionais. Frequentemente, são tumores de crescimento mais lento e estágio menos avançado ao diagnóstico. Outra característica comum é a ausência de mutação do TP53, além da insensibilidade a regimes quimioterápicos baseados em agentes platinantes.

Os tumores do Tipo II incluem cânceres serosos de alto grau, indiferenciados e mesodérmicos malignos mistos. O comportamento clínico destes tumores é agressivo e usualmente se apresentam em estádios avançados. A mutação do TP53 é bastante frequente, geralmente sensíveis a quimioterapia com agentes derivados de platina.

O carcinoma seroso de alto grau apresenta um risco de morrer significativamente maior que os carcinomas serosos de baixo grau (HR=1,9; 95% CI: 1,6-2,3) (Hannibal *et al.*, 2012). No câncer epitelial de ovário avançado, os subtipos de células claras e mucinosos apresentam um pior prognóstico. A importância prognóstica da histologia tumoral ainda é desafiada não somente pelo viés de má classificação, atribuído muitas vezes à indisponibilidade de revisão histopatológica unificada em centros especializados, mas também pela heterogeneidade das populações de estudo e dos pequenos tamanhos amostrais (Mackay *et al.*, 2010).

2.4.2.1.3 Grau Tumoral

O grau tumoral (ou grau de diferenciação tumoral) foi considerado por muito tempo um fator influente no comportamento do câncer de ovário e na sobrevida. A Classificação Internacional de Doenças em Oncologia, 3ª edição (Fritz *et al.*, 2000) estabeleceu 3 níveis de grau tumoral (baixo, intermediário e alto). A evidência de que tumores mal ou pouco diferenciados sejam compostos por células com alto grau de mitoses aberrantes, o que justificaria o comportamento mais agressivo do câncer de ovário e um pior prognóstico.

Entretanto, o papel do grau tumoral sobre os desfechos clínicos é conflitante (Chan *et al.*, 2008; Winter *et al.*, 2007). A controvérsia é parcialmente explicada por um sistema de gradação que não é universalmente aceito (Rabban; Bell, 2005). A maioria dos patologistas empregam um sistema introduzido pela FIGO na década de 1970 que utiliza a arquitetura celular como característica definidora do grau (Kottmeier, 1971). Posteriormente, o sistema foi ampliado com a incorporação do grau nuclear e da atividade mitótica, o que trouxe maior precisão na correlação de metástases linfonodais com a sobrevida (Shimizu, 2000).

Bamias e colaboradores (2011) desenvolveram um estudo de coorte retrospectivo comparando a sobrevida entre os tumores do Tipo I e do Tipo II com a classificação baseada em marcadores moleculares. Assim, os autores demonstraram que boa parte da capacidade preditiva da sobrevida pelo grau tumoral foi superada por estes resultados, ainda que alguns estudos recentes de sobrevida mantenham o grau tumoral como variável explanatória, seja por referências pregressas ou por restrição tecnológica na tipagem molecular.

2.4.2.1.4 Câncer de Ovário Hereditário

Cerca de 5 a 10% dos cânceres epiteliais de ovário estão associados a uma predisposição genética herdada. Reconhecem-se duas síndromes herdadas, ambas com um padrão autossômico dominante: a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário, ligadas a mutações dos genes *BRCA* (*Breast Cancer Gene*) 1 e 2, respondendo por 90% dos casos de cânceres de ovário hereditário e a Síndrome do Câncer de Colón Não-Polipose Hereditário, com uma frequência de 5% dos casos de câncer de ovário hereditário (Lynch *et al.*, 2009).

Os genes *BRCA* não possuem “penetrâncias” assemelhadas, que consiste na frequência com que um gene é expresso. O risco ao longo da vida de uma mulher com mutações do *BRCA1* é de 66%, enquanto o risco de mulheres com mutações do *BRCA2* é de 27%. A ocorrência de tumores pouco diferenciados em pacientes com mutações no *BRCA* é maior do que nos casos esporádicos, assim como é mais frequente a taxa de proliferação celular (Levine *et al.*, 2002;

Rubin *et al.*, 1996). Ainda assim, a maior parte dos estudos revela que há um benefício na sobrevivência de pacientes com câncer de ovário e mutações do *BRCA* em comparação às pacientes com a forma esporádica (Chetrit *et al.*, 2008).

2.4.2.1.5 Perfil Molecular

Os fatores prognósticos moleculares no câncer de ovário mais estudados são a proteína supressora tumoral 53 (p53) e dois oncogenes, o receptor de fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) e o receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (*HER2/neu*). Uma meta-análise realizada por De Graeff e colaboradores (2009) concluiu que inexistia uma associação direta forte entre imunofixação de p53, EGFR, HER-2/neu com a sobrevivência, embora as respectivas vias moleculares pudessem ter influência no prognóstico das pacientes.

Os tumores do tipo I e do tipo II têm assinaturas genéticas moleculares distintas. O carcinoma seroso de alto grau (tumor do tipo II) é marcado por mutações *TP53* muito frequentes (> 80% dos casos) e amplificação do gene *CCNE1* (que codifica a ciclina E1), mas raramente apresenta mutações que são comuns na maioria dos tumores do tipo I, tais como *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *PTEN*, *CTNNB1* e *PIK3CA* (Cho; Shih, 2009). Em geral, os tumores do tipo I são geneticamente mais estáveis do que os tumores do tipo II, com um padrão singular de mutações que ocorrem em tipos celulares específicos. Os tumores do tipo II, que mostram maior homogeneidade morfológica e molecular, são geneticamente instáveis e ocorrência muito alta de mutações *TP53*. Esses achados sugerem que esses dois diferentes tipos de câncer de ovário se desenvolvem ao longo de vias moleculares distintas (Kim *et al.*, 2012).

A identificação de biomarcadores adicionais vem ocorrendo de forma contínua. Eles são potenciais marcadores prognósticos, além de auxiliar na seleção mais personalizada de quimioterapia adjuvante. As meta-análises têm sido úteis na avaliação do papel destes biomarcadores sobre os desfechos de câncer de ovário. Um exemplo foi a avaliação da associação dos genes *Bcl-2*, *EGFR*, *GST*, *LRP*, *p16*, *p21*, *P-pg* e *FNT-alfa* com a resposta ao tratamento e a sobrevivência. A expressão de *EGFR* e *P-pg* foram considerados fatores de mau prognóstico para sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, enquanto *LRP*, *P-pg* e *TNF* foram apontados como possíveis alvos de resposta à quimioterapia baseada em platina (Xu *et al.*, 2013).

O avanço das descobertas dos genes responsáveis pelas vias de proliferação, assim como dos componentes destas mesmas vias, revela que estes biomarcadores são mais estáveis. Além disso, eles oferecem uma identificação mais acurada do subtipo de câncer de ovário quando

comparados a marcadores genéticos únicos (KIM *et al.*, 2012). A utilização de biomarcadores multidimensionais tem valor preditivo maior nas doenças agressivas, o que possibilita uma aplicabilidade clínica superior relativo ao emprego de avaliação unidimensional (MARIANI *et al.*, 2014).

2.4.2.1.6 Recidiva ou Recorrência do Câncer de Ovário

O câncer de ovário recidivado possui diferenças prognósticas sutis em relação aos tumores primários de mesmo tipo. A doença residual após a primeira cirurgia é o único fator significativamente relacionado a sobrevida destas mulheres (Bryant *et al.*, 2022).

A cirurgia realizada no cenário de recidiva da doença é conhecida como cirurgia de “resgate”. O benefício na sobrevida destas pacientes com este procedimento só ocorre caso o resíduo remanescente seja microscópico e nas pacientes cuja doença recaída tenha no máximo 1 cm de diâmetro. O grau tumoral também parece associado a sobrevida de mulheres com câncer de ovário recorrente (Sehouli *et al.*, 2010).

Os subtipos histológicos também parecem afetar o prognóstico da doença recorrente. Os histotipos com desfechos mais favoráveis na doença recorrente são os tumores de células claras e os não-mucinosos (serosos, endometrióides e outros) (Kajiyama *et al.*, 2012). Além disso, os estudos moleculares mostraram expressão diferencial de alguns genes em sobreviventes de longo prazo. O gene da proteína do linfócito e mielina (*MAL*) está implicado na resistência a terapia do câncer, com expressão diferencial entre sobreviventes de curto e longo prazo (Berchuck *et al.*, 2005). Da mesma forma, três outros genes (*CYP4B1*, *CEPT1* e *CHMP4A*) são regulados de maneira diversa em mulheres com doença recidivada (BARLIN *et al.*, 2013).

2.4.2.2 Características Clínicas

2.4.2.2.1 Idade

A idade é um fator prognóstico reconhecidamente estabelecido em câncer de ovário. Frequentemente, as mulheres com 65 anos ou menos possuem um tempo mediano até o óbito de no mínimo 2 anos a mais que mulheres acima de 65 anos (Markman *et al.*, 1993). Ademais, o risco de recidiva e óbito por esta neoplasia também está aumentado nas mulheres idosas (Chang *et al.*, 2018; Winter *et al.*, 2007).

Desta maneira, a idade consiste em uma variável prognóstica independente, ou seja, está associada ao risco de óbito mesmo após controle de fatores de confundimento comuns a idade e ao câncer de ovário, tais como *performance status* e comorbidades clínicas (Ayhan *et al.*, 2017; Jørgensen *et al.*, 2012). Uma das explicações plausíveis seria a menor capacidade de invasão e diferenciação maior em mulheres com menos de 65 anos (Chan *et al.*, 2003).

2.4.2.2.2 *Performance Status (PS)*

O grupo de Gineco-oncologia norte-americano (*Gynecology Oncology Group – GOG*) adotou o critério de pontuação do Grupo Cooperativo de Oncologia do Leste (*Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG*) / Organização Mundial da Saúde (OMS)) para avaliação do estado geral das pacientes no momento do diagnóstico do câncer e antes do início do tratamento. A classificação do PS é assim ordenada: 0 para assintomáticas; 1 para pacientes sintomáticas, mas de manejo ambulatorial; 2 caso a mulher estiver sintomática e permanecer menos da metade do dia (12 horas ou mais) no leito; 3 são para as pacientes sintomáticas e que permanecem mais do que 50% do tempo do dia acamadas e 4 quando a paciente permanece totalmente restrita ao leito (Zubrod, 1960).

As mulheres com *performance status* (PS) menor do que 2 são capazes de tolerar múltiplas modalidades terapêuticas (cirurgia e/ou quimioterapia) indicadas na conduta do câncer de ovário, diminuindo a probabilidade de morte global e específica pela neoplasia. Outro componente desse benefício em mulheres com PS preservados se deve a motivação dos profissionais de saúde na adoção de estratégias mais radicais, dentre elas a citorredução cirúrgica em câncer epitelial de ovário, o que também contribui na melhora do prognóstico. Vários estudos apontam que o PS é um fator prognóstico independente do confundimento das demais variáveis explicativas em câncer de ovário (Akahira *et al.*, 2001; Chan *et al.*, 2003; Gronlund *et al.*, 2002).

2.4.2.2.3 *Obesidade*

Um estudo de base populacional norte-americano demonstrou uma associação entre índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 25 kg/m² e risco aumentado de morte por todos os tipos de cânceres. Na situação do câncer de ovário, as pacientes com IMC de 35 ou mais apresentaram um risco relativo de morte de 1,51 a de mulheres com IMC normal (Calle *et al.*, 2003). Entretanto, a literatura não é consistente sobre a relação etiológica e prognóstica

entre obesidade e câncer de ovário (Olsen *et al.*, 2007; Protani; Nagle; Webb, 2012; Purdie *et al.*, 2001).

Em análises de possíveis papéis oncogênicos da obesidade em câncer de ovário, sugere-se uma ligação de terapia hormonal na pós-menopausa e o IMC no prognóstico de câncer de ovário. A partir da constatação do papel da leptina na progressão de vários tumores, sugere-se uma indução do mecanismo hormonal pela obesidade. A sobrevivência de mulheres com câncer de ovário com altos níveis de leptina parece ser inferior a daquelas com níveis normais desta proteína (Diaz; Karlan; Li, 2013; Leitzmann *et al.*, 2009).

2.4.2.3 Características do Tratamento

A ressecção cirúrgica, seguida de poliquimioterapia adjuvante, baseada na combinação de carboplatina e paclitaxel, são as modalidades de tratamento mais indicadas em pacientes com câncer de ovário recém diagnosticado. A inversão desta sequência habitual, contudo, vem se tornando cada vez mais frequente, com alguns estudos mostrando que a quimioterapia neoadjuvante seguida de citorredução primária seria não-inferior a cirurgia imediata seguida de quimioterapia (Onda *et al.*, 2020; Vergote *et al.*, 2010).

As estratégias clínicas evoluíram em paralelo a compreensão aprofundada de que o câncer de ovário não é uma doença uniforme. Trata-se de uma doença com diversos tipos histológicos e características genéticas. O tempo até a recidiva no câncer de ovário obteve ganhos significativos com o advento dos agentes biológicos, tais como agentes antivasculares, inibidores da poliadenosina-difosfato ribose polimerase (PARP), drogas imuno-oncológicas, além de conjugados anticorpo-fármaco (Kurnit; Fleming; Lengyel, 2021). Assim, a individualização terapêutica tem sido cada vez mais recomendável a mulheres com câncer de ovário, embora os custos sejam proibitivos para incorporação a nível populacional em diversas economias do mundo (Swiecki-Sikora; Craig; Chu, 2022).

2.4.2.3.1 Citorredução Cirúrgica

De acordo com o modelo da cinética tumoral de Gompertz, a cirurgia inicial que obtenha uma redução máxima do volume neoplásico resulta em ganhos de sobrevivência em 5 anos, ainda mais quando combinados a esquemas de quimio e/ou radioterapia pós-cirúrgicas (adjuvantes). O modelo de Gompertz se baseia na premissa de que pequenos volumes tumorais são eliminados de forma mais efetiva. Quanto menor o resíduo tumoral, maior é a fração de

proliferação, fase em que a quimioterapia consegue ser mais eficaz na erradicação das células tumorais (Norton; Simon, 1977).

O sucesso da citorredução cirúrgica no câncer de ovário é refletido pelo tamanho do resíduo tumoral ao final do procedimento. O tumor residual que permanece após a cirurgia é um dos fatores prognósticos mais importantes, tanto na sobrevida livre de progressão como na sobrevida global (Bryant *et al.*, 2022; Fader; Rose, 2007; Horowitz *et al.*, 2015; Winter *et al.*, 2007). No entanto, o papel prognóstico da doença residual pós-cirúrgica foi obtido majoritariamente a partir de estudos retrospectivos, que incorporaram vários regimes de quimioterapia adjuvante. Até o momento, ensaios clínicos randomizados contemplando especificamente esta questão não foram realizados.

Elattar e colaboradores (2011) conduziram uma revisão sistemática publicada na base de dados da Cochrane. O objetivo era a avaliação da eficácia da cirurgia imediata em mulheres com câncer epitelial de ovário e do impacto do tamanho do tumor residual na sobrevida global. Demonstrou-se que a ausência de doença residual macroscópica prolongava as sobrevidas livre de progressão e global significativamente. Dentre várias comparações, o risco de óbito foi menor em mulheres com tumor residual inferior ou igual a 1 cm versus aquelas com tumor residual maior do que 1 cm. A conclusão do estudo mostrou que a citorredução completa ou sem doença residual visível deve ser o objetivo principal da cirurgia primária do câncer de ovário avançado. Todavia, os desenhos retrospectivos geram dúvidas sobre possíveis outros fatores, intrínsecos à doença ou às pacientes, como os responsáveis principais pelo efeito da citorredução na sobrevida.

Portanto, a base terapêutica do câncer de ovário é a cirurgia citoredutora imediata (“*up-front debulking surgery*”). Os esforços para um estadiamento acurado e completo são cruciais, já que sítios potenciais de metástases podem ser esquecidos. Neste caso, a probabilidade de piora nas sobrevidas em pacientes relativamente jovens é alta (Trimbos *et al.*, 2003).

O maior desafio da doença avançada, que responde por 75% dos casos ao diagnóstico, é a determinação precisa da extensão do câncer epitelial de ovário antes da cirurgia. Ao se definir uma doença como inoperável e/ou de risco operatório elevado, muitas vezes em virtude do estado geral comprometido da paciente, indica-se habitualmente a quimioterapia neoadjuvante. Outro obstáculo na doença avançada é alcançar uma citorredução primária que seja completa. Com frequência, a citorredução completa é mais difícil de ser obtida do que a citorredução ideal ou ótima, definida quando um ou mais resíduos tumorais não ultrapassem 1 cm no maior diâmetro.

A extensão de resposta à quimioterapia neoadjuvante também é um importante fator prognóstico. Cerca de 30 a 40% das pacientes com câncer ovariano seroso de alto grau, após exposição a quimioterapia pré-operatória, têm resposta completa ou quase completa, com correspondente melhora na sobrevida (Ivantsov, 2018). Igualmente importante é o papel da especialização em cirurgia oncológica, pois se relaciona com a capacidade técnica adequada para o sucesso da cirurgia citorrredutora inicial e que, por fim, resulta em aumento da sobrevida. Giede e colaboradores (2005) demonstraram que pacientes com câncer de ovário tem maior probabilidade de receber citorredução cirúrgica ideal e sobrevida global superiores quando operadas por cirurgiões treinados em gineco-oncologia.

Cirurgia para Câncer de Ovário em Estádio Inicial

A abordagem cirúrgica com intuito de ressecção completa é o objetivo principal para definir o estadiamento e a conduta mais adequada no câncer de ovário inicial, que engloba os estádios I e II. Entretanto, em 75% dos casos, a cirurgia é inadequada quando efetuada por cirurgiões inexperientes. O efeito desta inadequação pode ocasionar uma diferença de 50 até 100% na sobrevida global em 5 anos (Pomel *et al.*, 2007). Além disso, Mayer e colaboradores (1992) concluíram que 30% dos cânceres de ovário iniciais necessitavam de reclassificação para estádios avançados, o que exigia um novo procedimento de estadiamento ou reestadiamento.

O estadiamento cirúrgico correto pode evitar a indicação de quimioterapia na doença inicial. Entretanto, a quimioterapia não consegue compensar os malefícios de uma cirurgia inadequada. Trimbo e colaboradores (2003) identificaram que mulheres submetidas a procedimentos cirúrgicos adequados tinham um melhor prognóstico do que as que não eram operadas em concordância com as diretrizes preconizadas para o estadiamento.

O procedimento apropriado para o estadiamento consiste na exploração extensiva e sistemática da cavidade abdominal. A avaliação completa demanda inspeção das goteiras parieto-cólicas bilaterais, intestinos delgado e grosso (inclusive o apêndice) e o diafragma anterior e posterior ao fígado. O envolvimento por carcinomatose peritoneal em áreas peri-hepáticas pode ocorrer sem qualquer disseminação pélvica concomitante. Esse comportamento biológico é uma das principais razões para o subestadiamento da doença (Timmers *et al.*, 2010). Na sequência, a pelve é explorada, com atenção às trompas de Falópio e ovários e seus respectivos diâmetros, vegetações e aderências e se encerra por meio do exame cuidadoso do saco de Douglas, colón e retossigmóide.

A histerectomia abdominal total e salpingo-ooforectomia bilateral (HTA + SOB) são parte essencial da conduta cirúrgica. Além disso, deve-se proceder a omentectomia total, já que 10 a 30% das metástases subclínicas se localizam na gordura em torno do cólon, conhecido como omento supra-cólico (Trimbos *et al.*, 2003). O apêndice é um local de metástases em até 23% dos casos, especialmente em tumores graus 2 e 3 e nos de tipo mucinoso, sendo aconselhável a apendicectomia (Fontanelli *et al.*, 1992; Jocko; Shenassa; Singh, 2013).

Por outro lado, a retirada de linfonodos ou linfadenectomia nos estádios iniciais é tema controverso ainda hoje (Deng *et al.*, 2023). Sabe-se que a presença de metástases linfonodais afeta adversamente o prognóstico e tratamento. Segundo a classificação da FIGO (2009), o acometimento nodal altera o estadiamento, reposicionando o tumor como doença avançada (estádio IIIC). O envolvimento oculto de linfonodos retroperitoneais pode ocorrer entre 5 e 25% dos casos de doença inicialmente limitada aos ovários. Os tipos serosos e de células claras apresentam metástases nodais com frequência maior (28% e 14,5%, respectivamente), seguido pelos tipos endometrióides (4,1%) e mucinosos (2,6%) (Di Re; Baiocchi, 2000). A amostragem linfonodal pélvica e para-aórtica, a exceção dos subtipos mucinosos, está associada a menores riscos de recidiva e óbito, com menor morbidade pós-operatória, tornando-o procedimento obrigatório em doenças iniciais de ovário (Timmers *et al.*, 2010; Yoshihara *et al.*, 2020).

Cirurgia para Câncer de Ovário Avançado

O grande desafio na cirurgia da doença avançada, composta pelos estádios III e IV, consiste na abordagem das lesões no abdômen superior e no retroperitônio. Não é rara a realização de ressecções amplas que contemplem a excisão de linfonodos aumentados e de alças intestinais. A ressecção “em bloco” do retroperitônio, incluindo retossigmoidectomia, mostra-se necessária em 50% dos casos de doença avançada. Entretanto, a morbidade peri e pós-operatória é significativa, principalmente se associada a ressecções viscerais. A decisão da extensão cirúrgica é guiada por fatores ligados a doença, ao procedimento cirúrgico, a perda sanguínea, a idade da paciente, condição (*status*) nutricional e, especialmente, a experiência da equipe médica (Pomel *et al.*, 2007).

Em contrapartida, a morbidade cirúrgica retarda o início da quimioterapia adjuvante em consequência de longos períodos de recuperação pós-operatória, o que reitera a necessidade de equipes treinadas em gineco-oncologia. Os estudos que analisaram os intervalos de tempo entre cirurgia e início da quimioterapia são inconsistentes quanto a mudanças no prognóstico. Dois

grandes estudos não corroboraram a associação entre intervalo ampliado para início de quimioterapia e risco de morte (Aletti *et al.*, 2007; Gadducci *et al.*, 2005; Lin *et al.*, 2021).

O esforço para a ressecção cirúrgica deve sempre ser máximo. Uma meta-análise publicada por Bristow e colaboradores (2002) avaliou o efeito da citorredução máxima na sobrevida de mulheres com câncer de ovário avançado. Definiu-se que, independentemente da dose aplicada de platina no esquema quimioterápico, o ganho de sobrevida era significativo no grupo submetido à citorredução cirúrgica e com doença residual menor do que 1 cm. Todavia, a probabilidade de sucesso das citorreduções ideal e completa variam entre 20 e 90% dos casos de doença avançada. A grande oscilação observada no êxito cirúrgico se deve marcadamente aos diferentes níveis de especialização e experiência da equipe cirúrgica (Chang *et al.*, 2015; Crawford *et al.*, 2005).

O envolvimento linfonodal em câncer de ovário avançado pode chegar a 50% dos casos e as metástases linfonodais não respondem bem a quimioterapia. Assim, a linfadenectomia em estádios mais avançados é mandatória apenas quando os linfonodos estiverem claramente aumentados e o restante do envolvimento macroscópico pela neoplasia removido (Chan *et al.*, 2007). Por conta de evidências escassas a partir de estudos clínicos randomizados, Harter e colaboradores (2019) conduziram um estudo para avaliar o papel da linfadenectomia pélvica e para-aórticas sistemáticas em câncer de ovário. Pacientes com câncer de ovário estádios IIB a IV, com linfonodos normais no pré e no perioperatório, foram randomizadas a realizar ou não a linfadenectomia. Os resultados mostraram que as sobrevidas livres de progressão (HR 1,11; IC95% 0,92-1,34) e global (HR 1,06; IC95% 0,83-1,34) não foram impactadas pelas linfadenectomias. Assim, a linfadenectomia sistemática não está indicada em câncer de ovário avançado.

Quimioterapia Neoadjuvante (QTNA) seguido de Citorredução de Intervalo

A quimioterapia pré-operatória ou neoadjuvante surgiu da hipótese de que tumores expostos a quimioterapia antes da citorredução cirúrgica conseguiria diminuir ao ponto de obter a mesma eficácia da cirurgia imediata. Além disso, a sensibilidade a quimioterapia ou “quimiossensibilidade” desses tumores poderia ser inferida em curto prazo, contribuindo na predição do sucesso de uma ressecção posterior e probabilidade de sobreviver.

A irressecabilidade inicial da doença é a indicação mais adotada de quimioterapia neoadjuvante pelas equipes com experiência em cirurgia oncológica. No entanto, somente após a constatação do seu papel na sobrevida de mulheres com câncer de ovário avançado que a

conduta adquiriu nível de evidência forte. Apesar de Bristow e colaboradores (2007b) publicarem uma meta-análise em que se mostrou uma redução mediana de 4,1 meses na sobrevida para cada ciclo de quimioterapia administrado antes da cirurgia, três estudos posteriores mostraram resultados favoráveis a QTNA. O primeiro deles, realizado por Vergote *et al.* (2010), comparou a citorredução cirúrgica primária seguida de quimioterapia adjuvante versus QTNA com 3 ciclos de carboplatina e paclitaxel seguido de citorredução cirúrgica (cirurgia de intervalo ou “*interval debulking*”) e mais 3 ciclos de quimioterapia adjuvante. Os resultados para o braço da QTNA foram positivos, com uma maior taxa de citorredução ótima, ausência de diferença nas sobrevidas livre de progressão e global, além de menor taxa de complicações cirúrgicas. O segundo estudo, conhecido pelo acrônimo de CHORUS (*Chemotherapy Or Upfront Surgery*), também mostrou não-inferioridade nos riscos de recidiva e óbito entre os braços de QTNA e de citorredução primária, e ambos foram ratificados por uma análise agrupada de dados individuais das pacientes (KEHOE *et al.*, 2015; VERGOTE *et al.*, 2018).

Entretanto, algumas limitações dos estudos de QTNA ainda são apontadas por parte dos investigadores em câncer epitelial de ovário. Os críticos ao estudo de Vergote e al. (2010) destacam tanto a menor quantidade de pacientes submetidas à quimioterapia no braço de citorredução primária quanto um viés de seleção potencial pelo recrutamento de pacientes mais debilitados e/ou com doenças irresssecáveis, além da heterogeneidade frequente nos desfechos cirúrgicos pelos diferentes países participantes, com baixas taxas de citorredução completa. O estudo CHORUS foi questionado por ter apresentado uma taxa menor de citorredução cirúrgica primária, possivelmente atenuando qualquer benefício na sobrevida desta abordagem (Kehoe *et al.*, 2015).

No contexto latino-americano, algumas hipóteses foram feitas por Paulino e colaboradores (2017) em uma revisão narrativa sobre indicação crescente de QTNA. Sugeriu-se que a experiência inadequada de equipes cirúrgicas, dificuldades nos sistemas de acesso a centros qualificados de diagnóstico e tratamento e os recursos hospitalares escassos para atender à logística cirúrgica acarretam uma frequência menor de ressecções imediatas, com aplicação excessiva de quimioterapia neoadjuvante, mesmo em doenças sem critérios de irresssecabilidade.

2.4.2.3.2 Quimioterapia Adjuvante (QA)

Quimioterapia Adjuvante para Câncer de Ovário em Estádio Inicial (Estádios I e II)

O estágio inicial corresponde ao estágio I, no qual a doença está restrita ao(s) ovário(s) e ao estágio II, com a doença já fora dos limites ovarianos, porém ainda confinada a pelve. Este grupo responde por 25% dos casos de câncer de ovário a apresentação, geralmente com taxas de ressecabilidade elevadas (Trimbos *et al.*, 2003).

As mulheres com estádios IA e IB e/ou com tumor bem diferenciado (grau 1) apresentam excelente prognóstico, com sobrevidas superiores a 90% apenas com citorredução cirúrgica (Winter-Roach; Kitchener; Lawrie, 2012). Entretanto, os demais casos de doença inicial têm indicação de quimioterapia adjuvante (Heublein *et al.*, 2023; van Baal *et al.*, 2019).

As características de risco elevado para recidiva do câncer de ovário inicial são o estágio IC (doença confinada ao ovário com lavado peritoneal positivo, cápsula rota ou fragmentos de tumor na superfície), estágio II, histotipos de células claras (independente do grau de diferenciação) e tumores mal diferenciados (grau 3) (Chan *et al.*, 2010). As sobrevidas livre de doença em 5 anos do grupo de alto risco variaram entre 40 e 80% (Chan *et al.*, 2008; Vergote *et al.*, 2001). Os tumores moderadamente diferenciados (grau 2) ainda são fonte de controvérsia quanto ao benefício de quimioterapia adjuvante.

O benefício da quimioterapia adjuvante foi estabelecido em duas meta-análises, com ganhos significativos na sobrevida livre de recidiva e na sobrevida global (Elit *et al.*, 2004; Winter-Roach; Kitchener; Lawrie, 2012). Além disso, um estudo de Trimbos e colaboradores (2010), conhecido como ACTION (*Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasms*), avaliou o papel de quimioterapia adjuvante em câncer de ovário inicial. Houve definição estrita de estadiamento, o que permitiu a análise por grupos adequadamente estadiados ou não. Os resultados mostraram um menor risco de recorrência para o braço de quimioterapia adjuvante baseada em platina, mas somente no grupo com estadiamento inadequado houve ganho também na sobrevida global.

O estadiamento inadequado na doença inicial ocorre comumente após cirurgias efetuadas por equipes não-oncológicas ou mesmo em centros especializados, porém com volume baixo de casos em câncer epitelial de ovário (Bristow *et al.*, 2009, 2014a). A indicação de quimioterapia adjuvante na ausência de cirurgia oncológica adequada se fundamenta na análise *ad hoc* do estudo ACTION, pois mostrou redução significativa no risco de morte. Entretanto, sabe-se que, além da ausência de compensação das perdas resultantes da cirurgia incorreta por meio do emprego da quimioterapia adjuvante, não há estudos prospectivos que confirmem a real magnitude do benefício desta estratégia.

Até a presente data, as evidências favorecem a indicação de quimioterapia adjuvante em câncer epitelial de ovário inicial e marcadores de alto risco. O esquema mais utilizado é a combinação de carboplatina e paclitaxel, entre 21 e 35 dias após a cirurgia primária (Seagle *et al.*, 2017). A aplicação de carboplatina isolada pode ser uma alternativa aceitável, já que os dados sobre o melhor esquema em doença inicial não são definitivos (Adams *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2018).

O prognóstico de mulheres com estágio inicial tratadas com quimioterapia adjuvante geralmente é bastante favorável. Um estudo conduzido pelo GOG evidenciou que as sobrevidas livres de progressão e global em 5 anos foram de 76% e 82%. Os preditores independentes para risco aumentado de óbito foram idade avançada, grau tumoral pouco diferenciado, estágio II e lavado peritoneal positivo (Chan *et al.*, 2008).

Quimioterapia Adjuvante em Câncer de Ovário em Estádio Avançado (Estádios III e IV)

O estágio III compreende o CEO que acomete o abdômen superior, enquanto classifica-se como estágio IV a doença que invade o parênquima de órgãos intra ou extra-abdominais. A doença avançada representa 75% dos casos de câncer de ovário ao diagnóstico. O tratamento mais efetivo é a citorredução primária seguido de quimioterapia adjuvante. Entretanto, nas pacientes com doença situada em regiões de difícil abordagem cirúrgica, de grande volume ou com estado geral comprometido, o emprego da QTNA é mais frequente pelos serviços de gineco-oncologia.

O início de quimioterapia adjuvante, assim como na doença inicial, deve ocorrer o mais precocemente possível, entre duas e quatro semanas após a cirurgia. Sugere-se que atrasos a partir de um mês da cirurgia possam estar associados a um pior desfecho (Hofstetter *et al.*, 2013; Tewari *et al.*, 2016; Timmermans *et al.*, 2018). No entanto, o papel do atraso como um fator prognóstico em si ou se o pior prognóstico atribuído a ele depende de fatores reconhecidamente associados ao atraso no início da QA, como comorbidades clínicas, complicações cirúrgicas, cicatrização lenta ou desnutrição, ainda carece de investigação mais detalhada.

A estratégia padrão para a quimioterapia em câncer de ovário avançado é a combinação de um agente do grupo das platinas e paclitaxel. Preconiza-se habitualmente carboplatina com AUC (*Area Under Curve*) de 5 a 6 e paclitaxel 175 mg/m², a cada 21 dias, por 6 ciclos (Piccart *et al.*, 2000). A via intravenosa é a mais utilizada quando se obtém citorredução ideal, embora a via intraperitoneal (IP) em concomitância com a via intravenosa também confira benefício

semelhante ou superior. As mulheres nas quais não se obtenha resíduos tumorais menores do que 1 cm, também conhecida como citorredução subideal, devem receber quimioterapia intravenosa (Jaaback; Johnson; Lawrie, 2016; Marchetti *et al.*, 2019; Monk; Chan, 2017).

Apesar dos avanços tecnológicos na terapia do câncer de ovário, a toxicidade e complexidade ligadas à administração de quimioterapia intraperitoneal, assim como o acesso ainda restrito a terapias alvo moleculares, tais como o bevacizumabe e inibidores da PARP, são uma realidade no contexto brasileiro, principalmente na esfera da saúde pública. Como consequência, a efetividade das práticas em quimioterapia no câncer epitelial de ovário encontra-se em desvantagem quando comparadas a algumas instituições em países de alta renda na incorporação e utilização dos novos agentes antineoplásicos.

2.4.2.3.3 Abordagem Terapêutica do Câncer de Ovário Recorrente

Abordagem Quimioterápica

As modalidades de tratamento para o câncer epitelial de ovário foram aperfeiçoadas nos últimos anos. No entanto, a maior parte das pacientes apresentam recidivas dentro de 12 a 18 meses após a primeira abordagem terapêutica, com sobrevida menores do que 30% (Colombo *et al.*, 2006). O tempo que decorre entre o término da quimioterapia baseada em platina e a detecção de recidiva do câncer de ovário é conhecido como intervalo livre de platina (ILP) (Markman *et al.*, 1991). Após três décadas da publicação do conceito do ILP, a conduta quimioterápica sequencial e o prognóstico da paciente com recidiva da doença permanece determinada por ele.

Embora o valor de corte estabelecido para o ILP seja de 12 meses, há um consenso entre especialistas que aplicam o tempo de 6 meses para recomendar a reexposição a platina. Assim, pacientes com um ILP superior a 6 meses são consideradas “platino-sensíveis”, enquanto a resistência à platina ocorre quando o intervalo é inferior a 6 meses, sendo chamadas de “platino-resistentes”. Nas mulheres com recidiva de CEO sensível a platina, os regimes de poliquimioterapia contendo um agente platinante (carbo ou cisplatina) são preferíveis a monoterapia com platina. O esquema combinado de quimioterápicos confere uma resposta objetiva superior (30 a 60%) e maior sobrevida livre de progressão (Pignata *et al.*, 2017; Rose *et al.*, 1998)

A terapia de manutenção das pacientes com recidiva “platino-sensível”, no cenário da gestão da saúde pública no Brasil, não possui respaldo pela Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC). Atualmente, há evidência de ganho de sobrevida global com

manutenção com bevacizumabe e aumento do tempo até progressão com o emprego dos inibidores da PARP (Coleman *et al.*, 2017; Mirza *et al.*, 2016), porém apenas os estabelecimentos de saúde suplementar dispõem da liberação destes medicamentos.

Já em mulheres com câncer de ovário resistente a platina, definido como a recorrência de doença dentro de 6 meses do fim de quimioterapia baseada em platina, independentemente do número de linhas com quimioterapia realizadas antes, o desfecho é geralmente ruim. As respostas tumorais são baixas às quimioterapias disponíveis, com sobrevida mediana menor do que 12 meses.

A monoterapia ou terapia com agente único é o tratamento de eleição em pacientes com recidiva de câncer de ovário platino-resistente. Vários agentes já foram estudados, e à exceção do bevacizumabe e inibidores da PARP, as reduções de risco na progressão de doença e do óbito são similares. A sequência de emprego destes agentes depende da preferência da equipe, da taxa de resposta desejada e perfil de toxicidade. Monoterapias com paclitaxel semanal, doxorrubicina lipossomal peguilada (DLP), gencitabina e topotecano são as mais empregadas, e incorporadas na rotina de tratamento de câncer de ovário do INCA/Brasil há mais de uma década (Gordon *et al.*, 2004; Markman *et al.*, 1991; Mutch *et al.*, 2007; Sehouli *et al.*, 2011).

Um dado bastante relevante é o benefício clínico visto em algumas mulheres com progressão de doença com linhas de quimioterapias sequenciais após primeira ou segunda linhas de quimioterapia paliativa. Um estudo avaliou o papel de terapias subsequentes após progressão à primeira linha paliativa e obteve melhora significativa na sobrevida global mediana na segunda (HR 0,38; IC95% 0,32-0,46), terceira (HR 0,35; IC95% 0,28-0,45) e quarta (HR 0,53; IC95% 0,37-0,74) linhas paliativas (Hanker *et al.*, 2012).

Abordagem Cirúrgica

Harter e colaboradores (2006) iniciaram uma sequência de estudos prospectivos sob o acrônimo DESKTOP (*Descriptive Evaluation of Preoperative Selection Criteria for Operability in Recurrent Ovarian Cancer*) para avaliar o papel da citorredução secundária, também conhecida como cirurgia de resgate. Até aquele momento, apenas estudos retrospectivos com populações heterogêneas mostravam benefício para cirurgia em mulheres com recidiva de doença ≥ 6 meses após o término de terapia com platina.

Após o estudo de validação prospectiva de um sistema de pontuação (*score*) para ressecabilidade de doença recidivada (Harter *et al.*, 2011b), o estudo DESKTOP III foi concebido, randomizando pacientes com câncer de ovário e primeira recidiva após um ILP de

6 meses ou mais para realizar citorredução secundária e, em seguida, receber quimioterapia à base de platina ou receber apenas quimioterapia à base de platina.

Os resultados foram muito favoráveis, com mediana de sobrevida global de 53,7 meses no braço da cirurgia e 46,0 meses no braço sem cirurgia, com HR para óbito de 0,75 (IC 95%, 0,59-0,96; valor de $p = 0,02$) nas pacientes operadas. As pacientes com ressecção completa tiveram o desfecho mais favorável, com uma mediana de sobrevida global de 61,9 meses. Deste modo, em mulheres com doença recidivada, sensível a platina, a cirurgia citoredutora seguida de quimioterapia resultou em uma sobrevida global mais longa do que apenas a quimioterapia (Harter *et al.*, 2021).

2.5 RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE OVÁRIO

O câncer de ovário é uma doença de baixa prevalência e sem métodos de rastreamento de alta qualidade. A probabilidade de resultados falso-positivos é elevada, o que gera intervenções desnecessárias. A ausência, até o momento, de métodos efetivos de rastreamento representa um grande desafio na redução de mortalidade por câncer epitelial de ovário. Os estudos de base populacional e com mulheres de alto risco e que analisaram os desempenhos do antígeno CA125, da ultrassonografia de pelve e do exame pélvico ainda carecem de sensibilidade e especificidade aceitáveis (Johnson *et al.*, 2008; Menon *et al.*, 2009).

Quanto ao diagnóstico, a avaliação clínica é mais sensível na detecção de quadros avançados. Como mais de 70% dos cânceres de ovário são avançados (estádios III ou IV) à apresentação, os sintomas decorrem deste nível de comprometimento. Dor ou desconforto abdominal, alterações menstruais, dispepsia e distúrbios digestivos são os sinais e sintomas mais presentes. À medida em que a doença evolui, pode ocorrer distensão abdominal por ascite, restrição respiratória pelo aumento do volume abdominal e/ou acúmulos de líquido na cavidade pleural (Lataifeh *et al.*, 2005).

Os exames de imagem indicados em câncer de ovário têm por objetivo avaliar a extensão de doença antes da cirurgia citoredutora. A radiografia de tórax é solicitada no intuito de detectar derrame pleural e as tomografias de abdômen e pelve mapeiam a extensão da doença intra-abdominal. Contudo, a laparotomia exploradora é o procedimento definitivo ou “padrão ouro” no diagnóstico e estadiamento do câncer de ovário (Stuart *et al.*, 2011).

Por fim, a dosagem dos níveis séricos de CA125 e CEA (antígeno carcinoembrionário) auxiliam no diagnóstico do câncer de ovário. Embora não sejam específicos, a elevação dos

níveis de CA125 sugere doença maligna do ovário, trompas de falópio ou peritônio. De acordo com Sorensen e Mosgaard (2011), a razão de 25:1 entre os níveis de CA125 e CEA favorece o diagnóstico de neoplasia primária ovariana, porém sem conseguir excluir a possibilidade de tumor primário gastrointestinal.

2.6 DISPARIDADES NA REALIZAÇÃO DE CIRURGIA EM CÂNCER DE OVÁRIO

2.6.1 Fatores Sociodemográficos

Krieger (2005) propôs uma definição analítica sobre as disparidades sociais no câncer, representadas pelas desigualdades na saúde que abrangem todo o *continuum* do câncer ao longo da vida. As disparidades no câncer envolvem desigualdades sociais na prevenção, incidência, prevalência, detecção, tratamento, sobrevida, mortalidade e carga do câncer, além de outras condições e comportamentos relacionados ao câncer. As iniquidades levam às desigualdades e que envolvem, individualmente e em combinação, condições adversas de trabalho e vida e cuidados de saúde inadequados, relacionados a experiências e políticas ligadas a posição socioeconômica e discriminação.

As discriminações institucional e interpessoal são fundamentadas em raça/cor da pele, etnia, posição socioeconômica, gênero, sexualidade, idade, idioma, nível de escolaridade, deficiência, condição de imigrante, tipo de seguro saúde, localização geográfica, condições de moradia e outras categorias sociais relevantes. Portanto, podem modificar a relação inter-humana, e no caso da assistência do câncer epitelial de ovário, impactar a oferta de uma modalidade terapêutica, como a cirurgia.

A idade é um fator demográfico controverso na realização de cirurgia no câncer de ovário, em grande parte por conta do contingente idoso ser a maior proporção das pacientes acometidas pela doença. Os estudos que analisam o papel da idade no tipo de tratamento indicado, em geral, aplicam um nível de corte aos 70 anos, uma vez que são estudos conduzidos em países com expectativas de vida muito elevadas. Entretanto, segundo a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa e a OMS, o valor estabelecido é o de 60 anos (Brasil, 2006b; WHO, 2020). De toda forma, é possível realizar uma cirurgia de redução tumoral primária na obtenção de melhores desfechos oncológicos, sem desconsiderar os riscos de morbidade e mortalidade cirúrgicas nesta população.

A identificação de fatores de risco para resultados cirúrgicos desfavoráveis em CEO tem sido objeto de estudos desde a década de 1990. As evidências atuais apontam a idade, o

estado funcional, o estado nutricional e a complexidade cirúrgica como principais fatores de risco para morbidade cirúrgica, que são potenciais contraindicações na oferta de cirurgia. As pacientes idosas com CEO devem receber a terapia padrão pelos onco-ginecologistas, realizando a citorredução primária seguida de quimioterapia adjuvante, desde que estejam saudáveis e não apresentem outros fatores de risco significativos. No entanto, nas pacientes idosas inadequadas ou “*unfit*” para a cirurgia primária é necessário discutir uma abordagem de tratamento alternativa, que consiste na modificação desses fatores de risco por meio do quimioterapia neoadjuvante (Langstraat; Cliby, 2013).

As disparidades raciais e socioeconômicas no câncer de ovário tem sido objeto recorrente de estudo, principalmente em países com grande diversidade étnica, mas ainda submetidos a inserção social precária. Sabe-se que o estágio ao diagnóstico, a extensão do tratamento e a sobrevida são diferentes segundo a raça/cor da pele, pelo menos nas pesquisas conduzidas nos EUA (Barnholtz-Sloan *et al.*, 2003; Merrill; Anderson; Merrill, 2010). Ao mesmo tempo que as características socioeconômicas interferem na relação da raça/cor da pele com a qualidade da assistência oncológica prestada, somente alguns estudos incluíram a condição socioeconômica ao abordar as disparidades no câncer de ovário (Bristow *et al.*, 2010; Chase *et al.*, 2012; Harlan; Clegg; Trimble, 2003). Assim, as ausências de indicadores socioeconômicos ou de padrões validados sobre a qualidade do cuidado, de comparações do tipo de tratamento efetuado, das sobrevidas com populações heterogêneas ou estudos pequenos sem representação adequada da população geral limitaram as análises do efeito da raça/cor da pele.

Os estudos realizados em câncer de ovário nos Estados Unidos que encontraram correlações entre raça/cor da pele ou entre o tipo de seguro de saúde (um indicador substituto de nível de renda, assim como a escolaridade) das pacientes com o recebimento de cirurgia em terapia inicial para o câncer de ovário usaram o *National Cancer Data Base* (NCDB). O NCDB é um banco de dados norte-americano, com base nos registros hospitalares, e contém vários desfechos em oncologia, abrangendo aproximadamente 70% de todos os pacientes diagnosticados com câncer nos Estados Unidos (Chase *et al.*, 2012; Terplan; Smith; Temkin, 2009).

Por outro lado, a explicação da variabilidade na sobrevida com foco em raça/cor da pele resultou de estudos unicêntricos, populacionais ou de dados secundários em ensaios de grupos cooperativos, com o viés de terapias distintas. Observou-se que quando o tratamento é igualmente administrado, as disparidades de sobrevida de acordo com a raça/cor da pele são

amplamente mitigadas ou até mesmo eliminadas (Bristow *et al.*, 2011; Dilley *et al.*, 2018; Du *et al.*, 2008; Terplan *et al.*, 2008).

Bristow e colaboradores (2011) identificaram que as pacientes pretas tinham uma chance significativamente menor de serem operadas por cirurgiões experientes e de serem submetidas a procedimentos oncológicos específicos para o câncer de ovário. Os autores investigaram a frequência de procedimentos cirúrgicos e o acesso a provedores cirúrgicos de volume alto para câncer de ovário segundo a classificação racial. Na comparação com mulheres brancas, a chance de procedimento por cirurgião experiente foi 45% menor em mulheres pretas, assim como foram as razões de chances para histerectomia (OR 0,53; 95%CI 0,42–0,66), ressecção de alça intestinal (OR 0,65; 95%CI 0,48–0,87) e linfadenectomia (OR 0,67; 95%CI 0,50–0,91).

A importância do apoio social na sobrevivência do paciente com câncer tem sido reiteradamente relatada nos últimos anos. Por outro lado, pouco se sabe sobre os tipos de apoio e de câncer que são impactados positivamente, principalmente na redução do risco de morte (Krajc *et al.*, 2023). Supõe-se que a qualidade da rede de apoio familiar influencie a oferta e a realização de tratamento do câncer, configurando um possível mediador entre a oferta de tratamento e sobrevida.

Mahdi *et al.* (2021) avaliaram o efeito prognóstico do estado civil em mulheres norte-americanas com CEO e identificaram que a frequência de cirurgias mais extensas foi superior em mulheres casadas do que nas não-casadas (39,9% versus 29,8%, $p < 0,001$). Além disso, após ajuste pela análise de regressão de Cox, o risco de óbito das pacientes casadas foi 20% menor na comparação as não-casadas (HR 0,80; 95% CI 0,78–0,83). Outro estudo retrospectivo empregando o registro nacional de câncer norte-americano, no período de 2004 e 2012, também mostrou que mulheres não-casadas e diagnosticadas com CEO, independentemente dos fatores demográficos, clínicos e de tratamento, tiveram sobrevidas inferiores à de mulheres casadas (HR=1,11, 95%CI: 1,03-1,19). O dado mais interessante, no entanto, foi a maior proporção de pacientes casadas (90,13%) para realização de qualquer tipo de cirurgia em comparação com outros grupos (Wang *et al.*, 2017).

A história familiar de câncer e o recebimento de cirurgia ou outra modalidade terapêutica, até o momento, não se respalda em estudos robustos para mulheres com CEO. A hipótese consistiria em uma eventual obstinação, tanto da paciente quanto da equipe médica, na realização de cirurgia diante de uma vivência familiar de um caso oncológico. A atenção das pesquisas sobre o tema, no entanto, concentra-se mais no processo de triagem e do

gerenciamento de doenças potencialmente hereditárias, principalmente na atenção primária, onde 20% dos pacientes possuem risco aumentado de câncer pelo histórico familiar. No entanto, a subutilização da coleta do histórico familiar no ambiente de atenção primária é recorrente. As barreiras para a obtenção do histórico familiar estão relacionadas aos pacientes e aos profissionais da saúde e variam desde o baixo conhecimento e falta de consciência sobre informações de saúde dos familiares até a ausência de diretrizes objetivas quanto a definição de risco das pacientes (Sussner; Jandorf; Valdimarsdottir, 2011).

O estilo de vida, como tabagismo e consumo de álcool, e a associação com a recepção de cirurgia para CEO é tema pouco explorado na literatura. Com frequência, os estudos se concentram na relação entre um estilo de vida saudável e a sobrevida de casos com CEO. Uma análise retrospectiva australiana, com dados clínicos e estado geral das pacientes, extraídos de prontuários médicos, avaliou o efeito de estilo de vida saudável na sobrevida. O estilo de vida saudável foi obtido por meio do cálculo de um índice com base no hábito de tabagismo, altura, peso, atividade física, dieta e consumo de álcool autorrelatados pelas mulheres antes do diagnóstico e após a conclusão do tratamento primário. Sugeriu-se uma associação entre um estilo de vida mais saudável antes do diagnóstico e melhor sobrevida (HR 0,79; IC 95%: 0,59-1,04), sendo mais forte para o estilo de vida após o diagnóstico, com sobrevida significativamente melhor para mulheres no tercil mais alto (HR 0,61; IC 95%: 0,40-0,93; *p-trend* = 0,02). O tabagismo mantido, especialmente após o diagnóstico, foi associado a aumento do risco de morte (HR 1,68; IC 95%: 1,17-2,42 e HR 2,82; IC 95%: 1,29-6,14, para tabagismo pré e pós-diagnóstico, respectivamente) (Hansen *et al.*, 2020). Portanto, um estilo de vida saudável após o diagnóstico, em particular a suspensão do hábito de fumar e estar fisicamente ativa, pode ajudar as mulheres com câncer de ovário a melhorar seu prognóstico.

No Brasil, o papel dos determinantes sociodemográficos na oferta de tratamento em câncer ainda são pouco explorados. Em contrapartida, os estudos voltados para as desigualdades na incidência, mortalidade e sobrevivência dos cânceres são mais frequentes. Ainda assim, o principal desafio para comparação desses indicadores com outras populações do mundo ou mesmo entre regiões de um mesmo país é a escassez de informações de qualidade sobre doenças em populações em situação de vulnerabilidade social (Wünsch Filho *et al.*, 2008).

Embora o tratamento adequado não seja um fator de risco para casos novos de câncer, a mortalidade e a sobrevida são mediadas predominantemente por ela. As análises da mortalidade e de sobrevida permitem avaliar aspectos do controle do câncer, como estratégias de detecção precoce e acesso a serviços de saúde para diagnóstico e tratamento. Além disso, o

estudo da sobrevida de pacientes com câncer é útil para comparações, por exemplo, no tempo de sobrevida entre subgrupos de idade, sexo, raça/cor da pele e nível socioeconômico (Jemal *et al.*, 2010). Os níveis socioeconômicos baixos estão consistentemente associados a um pior prognóstico após o diagnóstico de câncer, mesmo em países com menores índices de desigualdade. Esse fato pode ser resultado de uma combinação de fatores, incluindo nível educacional dos pacientes, percepção dos primeiros sintomas, acesso limitado à assistência médica e atrasos na confirmação diagnóstica (Carvalho *et al.*, 2004).

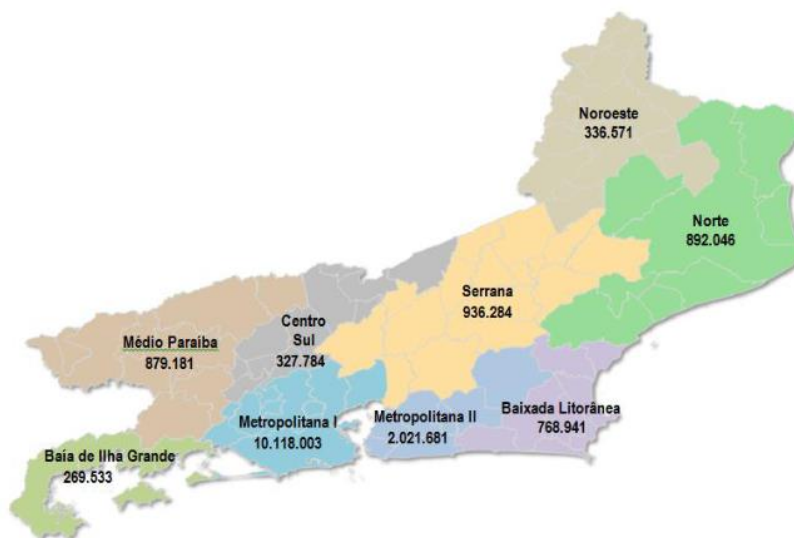
2.6.2 Fatores do Sistema de Saúde

2.6.2.1 Oferta de Equipe Profissional e Estabelecimentos Especializados

Os onco-ginecologistas proveem mais frequentemente o tratamento cirúrgico em conformidade às diretrizes em câncer epitelial de ovário quando se compara a um ginecologista ou cirurgião geral. Em uma análise realizada por Earle *et al.* (2006), por meio da combinação de dados de um registro populacional de câncer e usuários do programa de seguro de saúde federal nos EUA (SEER-Medicare), evidenciou-se que a realização de citorredução inicial por um onco-ginecologista foi estatisticamente superior (58%) nas pacientes dos estádios III ou IV do que por um ginecologista (51%) ou cirurgião geral (40%). Além disso, o tratamento realizado por um onco-ginecologista aumentou a sobrevida global. A sobrevida entre as pacientes operadas por onco-ginecologistas ou ginecologistas tinham uma *hazard ratio* (HR) para morte global de 0,85 (IC 95% 0,76-0,95) e 0,86 (IC 95% 0,78-0,96), respectivamente, sendo superior do que a das pacientes operadas por cirurgiões gerais. Concluiu-se que a disponibilidade desses profissionais era o fator mais determinante na recepção de cuidados especializados.

O Estado do Rio localiza-se em uma das regiões mais ricas do Brasil. Contudo, os índices de desigualdade em seu território continuam preocupantes e repercutem sobre a saúde dos habitantes, bem como sobre o acesso aos serviços de prevenção, diagnóstico e tratamento. O estado do Rio de Janeiro é uma das menores Unidades da Federação, com área total de 43.864,31 km², porém possui a terceira maior população do país, dividido politicamente em 92 municípios, oito regiões administrativas e nove regiões de saúde (Figura 1).

Figura 1: Regiões de saúde do Estado do Rio de Janeiro.



Fonte: IBGE, 2023.

O câncer adquiriu maior ênfase e se tornou uma prioridade para a Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio de Janeiro (SES-RJ) em 2012. Um plano de ação foi elaborado junto a Fundação do Câncer na criação do Plano Estadual de Atenção Oncológica, e a divulgação da primeira edição ocorreu em 2013 (Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, 2017). Ressalta-se o pioneirismo deste plano, antecedendo a promulgação da Lei 12.732, de novembro de 2012 com as diretrizes do prazo de 60 dias para o início do tratamento de pacientes com neoplasia maligna confirmada (Brasil, 2012).

Em relação a distribuição dos médicos, o Brasil contava com 239.110 médicos no ano 2000. Enquanto o número de profissionais mais do que dobrou até 2023, a população geral do país cresceu em torno de 27%. As regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul do Brasil possuem razões de 3,39; 3,10 e 2,95 médicos por 1.000 habitantes, respectivamente, em oposição ao Norte e Nordeste, com médias inferiores à média da taxa nacional, com 1,45 e 1,93 médico por 1.000 habitantes. Em relação às UF brasileiras com maior densidade de médicos por 1.000 habitantes, destacam-se o Distrito Federal (5,53), Rio de Janeiro (3,77), São Paulo (3,50) e Santa Catarina (3,05). As menores densidades são encontradas no Pará (1,18 médico por 1.000 habitantes), Maranhão (1,22) e Amazonas (1,36) (Scheffer *et al.*, 2023).

Ademais, Scheffer e colaboradores (2023) apontaram a maciça concentração de médicos nas capitais brasileiras, que somam 312.246 profissionais, com uma média de 6,13 profissionais para cada 1.000 habitantes. As regiões metropolitanas do Brasil, excluindo as capitais, são áreas com extrema densidade populacional, porém possuem somente 44.824

médicos, o que significa uma média de 1,14 médico para cada 1.000 habitantes. A situação é discretamente melhor nas cidades do interior do país, com 225.996 médicos, ou seja, uma média de 1,84 profissional para cada 1.000 habitantes. Esses números revelam que a dispersão territorial ou a chamada 'interiorização' dos médicos ainda é muito baixa, mesmo após a abertura de diversos cursos de medicina no interior. Estimou-se que, até 2035, a taxa de médicos será de 4,4 médicos por mil habitantes. No entanto, prevê-se também que a desigualdade na distribuição dos profissionais pode se acentuar, com uma migração cada vez maior de médicos para áreas com densidades elevadas.

Conforme o Relatório de Demografia Médica no Brasil publicado no último ano do período de análise da tese (Scheffer *et al.*, 2018), a especialidade de oncologia contava com 3.583 médicos, representando 0,9% do total. O perfil desses profissionais era, em média, de 44 anos, sendo 56,4% homens, e a distribuição de aproximadamente 1,73 médicos oncologistas a cada 100 mil habitantes. A irregularidade da distribuição regional de oncologistas foi marcante, com uma proporção de quase metade do total no Sudeste (46,5%), seguida pelas regiões Sul (21,5%) e Nordeste (18,3%), enquanto o Centro-Oeste e o Norte não alcançaram 10% (9,5% e 4,2%, respectivamente). No entanto, as estimativas de onco-ginecologistas clínicos ou cirúrgicos não foram fornecidas para comparações com a literatura internacional, embora se pressuponha que espelhe a distribuição desigual do conjunto dos oncologistas.

Em relação ao número de estabelecimentos em atividade para tratamento de câncer, composto por Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e os Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), a recomendação estava abaixo da estabelecida pela Portaria 140/2014 (Brasil, 2014). O país apresentava uma carência maior ou igual a 85 unidades de tratamento de câncer no ano de 2013, exceto na Região Sul, considerando o padrão de referência de 1 estabelecimento por 500.000 habitantes. A análise por macrorregião indica que a escassez de unidades de referência para o acompanhamento oncológico é mais acentuada nas regiões Norte e Nordeste, que responde por mais da metade do déficit nacional. Adicionalmente, a região Sudeste, que possui a maior população com mais de 50 anos, também não provê unidades de tratamento oncológico em número suficiente (Silva, 2020).

O estudo de Silva (2020) avaliou também a distribuição dos tratamentos cirúrgicos por meio do bancos de dados de Autorização de Internação Hospitalar reduzida (AIHr) e os tratamentos relacionados a pacientes com diagnóstico principal de neoplasias (tumores) do Capítulo II da CID-10 (WHO, 2004). O autor detectou que os procedimentos oncológicos, em

2013, ocorreram em 329 estabelecimentos, e o número de cirurgias e de quimioterapia atenderam aos requisitos da portaria. Entretanto, observou-se uma insuficiência expressiva de tratamentos oncológicos na Região Norte, especialmente no número de cirurgias esperadas e de atendimentos de radioterapia.

2.6.2.2 Fatores ligado ao Acesso aos Serviços de Oncologia

2.6.2.2.1 Fatores Geográficos

Um elemento essencial na análise de distribuição dos serviços de cuidado em câncer de ovário é a variação geográfica na prestação de serviços de saúde. Trata-se de um fator importante para compreender o uso, qualidade, disparidades e acesso aos cuidados de uma variedade de serviços de saúde (Fisher *et al.*, 2003a, 2003b). Em geral, os estudos publicados se destinam a analisar a variação geográfica na triagem, vigilância e tratamento do câncer para alguns tipos de câncer, sendo incomum a avaliação da oferta de cirurgia oncológica, principalmente em câncer epitelial de ovário.

Fairfield *et al.* (2010) descreveram a variação regional na realização de cirurgia direcionada ao câncer e quimioterapia para o câncer de ovário na população do *Medicare*, bem como variações regionais na mortalidade por todas as causas e específica pelo câncer. Os autores calcularam a proporção de mulheres em cada Região de Encaminhamento Hospitalar (*Hospital Referral Region - HRR*) que passaram por cirurgia direcionada ao tratamento do câncer. Por meio de análises múltiplas, eles identificaram variação no percentual de mulheres submetidas à cirurgia direcionada ao câncer de acordo com a HRR (variando de 53% a 88%). Observou-se que as mulheres com idade mais avançada, não-brancas, em estádios mais avançados ou com mais comorbidades apresentavam menor probabilidade de passar por essa cirurgia. A HRR também foi um preditor significativo para a realização da cirurgia direcionada ao câncer. Assim, houve variação regional na mortalidade entre os pacientes idosos do *Medicare* com câncer de ovário, e parte dessa variação foi explicada pelo acesso à cirurgia direcionada ao tratamento do câncer.

Outro estudo norte-americano identificou uma barreira geográfica para receber cuidados de qualidade definido pelas diretrizes do NCCN em malignidades ginecológicas, com base na distância do especialista. Os autores determinaram que essas áreas mereceriam uma avaliação específica, em virtude do potencial aumento de risco de desfechos clínicos desfavoráveis para as mulheres habitantes naqueles locais, em oposição às mulheres com acesso facilitado a um especialista. Além disso, a análise das práticas de encaminhamento combinadas com a

distância, mostraram uma redução na probabilidade das pacientes se beneficiarem da avaliação de um onco-ginecologista (Shalowitz; Vinograd; Giuntoli, 2015).

Um estudo brasileiro estimou as rotas de deslocamento, fluxo e distâncias percorridas por pacientes com câncer para receber tratamento cirúrgico, radioterapia e quimioterapia fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) nos períodos de 2009-2010 e 2017-2018. A finalidade era mostrar, por meio do planejamento das áreas de abrangência para cuidados de saúde especializados, como atingir a Cobertura Universal de Saúde (Fonseca *et al.*, 2022). Tratou-se, portanto, de um exame da evolução da acessibilidade ao tratamento do câncer no Brasil. Observou-se um aumento no número de procedimentos de tratamento, consequentes de múltiplos fatores, incluindo crescimento populacional, envelhecimento, aumento do número de hospitais credenciados pelo SUS, melhorias no diagnóstico, disponibilidade de serviços médicos e melhor gerenciamento dos serviços de referência. Em relação a ampla diferença observada entre radioterapia/quimioterapia e cirurgia, associou-se provavelmente às especificidades do tratamento do câncer, em geral com uma única cirurgia e múltiplas quimio e/ou radioterapias. O achado mais significativo, no entanto, foi observar que mais da metade dos pacientes com câncer tiveram que viajar de seus municípios de origem para receber tratamento, e que as disparidades regionais de acessibilidade persistiram ao longo do tempo do estudo, apesar das distâncias percorridas terem diminuído em alguns estados.

A existência de associação entre o acesso geográfico aos cuidados oncológicos no Brasil, com desafios significativos, disparidades regionais persistentes e longas distâncias percorridas pelas pacientes, e o recebimento de cirurgia em mulheres com câncer epitelial de ovário, até o momento, permanece sem resposta. Sabe-se que longas distâncias de viagem para centros de radioterapia relaciona-se à diminuição do uso de radioterapia (Liu *et al.*, 2015), aumento do risco de mastectomia em casos de câncer de mama (Longacre *et al.*, 2021), menor probabilidade de uso de radioterapia em pacientes com câncer de cólon, reto, pulmão, ovário e próstata (Jones *et al.*, 2008) e uso menos frequente de radioterapia paliativa (Lavergne *et al.*, 2011). Portanto, a distância percorrida pelos pacientes pode afetar não só o acesso das pacientes com câncer de ovário aos serviços oncológicos, como também pode influenciar a decisão em realizar a cirurgia.

Um estudo ecológico de efeito da idade, período e coorte (APC) sobre os óbitos ocasionados por câncer de ovário no Brasil, especificamente nas suas macrorregiões, foi conduzido para o período de 1980 a 2014 (Meira *et al.*, 2019). As vantagens propostas pelos pesquisadores foi a possibilidade de avaliar a evolução temporal de mortalidade e incidência do

câncer de ovário ligada a alterações na exposição populacional a aspectos de risco ou proteção pelo efeito de coorte e capturar mudanças ou implementações de métodos diagnósticos, terapias e acessos aos serviços de saúde, além de melhorias nas certidões de óbitos pelo efeito de período. Os resultados mostraram diferenças na magnitude das taxas de óbito entre as macrorregiões brasileiras, com progressão da mortalidade com o aumento da idade em todas as regiões. Além disso, evidenciou-se um risco de morte superior para a geração dos últimos 50 anos nas regiões Centro-Oeste e Nordeste e para as gerações mais antigas no Sul e Sudeste, o que poderia ser explicado pela polarização regional derivada da transição epidemiológica e demográfica brasileiras e acessos desiguais aos serviços de oncologia (Oliveira *et al.*, 2011; Vasconcelos; Gomes, 2012).

No nível municipal, a relação dinâmica entre condições socioeconômicas, localização geográfica e mortalidade por câncer também foi demonstrada. Prado e colaboradores (2002) observaram que nas áreas mais ricas da cidade, a mortalidade por câncer de mama permaneceu estável de 1985 a 1999. Por outro lado, nas áreas periféricas, a mortalidade aumentou sistematicamente durante o mesmo período. Além disso, a mortalidade por câncer de colo de útero diminuiu de forma distinta nas áreas analisadas, com uma tendência menos expressiva nos bairros com piores condições de vida e saúde. Em resumo, a taxa de redução da mortalidade por câncer nas populações femininas de áreas geográficas mais carentes foi muito mais lenta do que nas regiões mais abastadas economicamente.

2.6.2.2.2 *Centralização do Cuidado em Câncer Epitelial de Ovário*

Os provedores de maior volume no tratamento do CEO são, na sua maioria, especializados em onco-ginecologia, gerando ganhos mais expressivos para as pacientes com câncer epitelial de ovário (Reade; Elit, 2012; Vernooij *et al.*, 2009). O número de cirurgias efetuadas por onco-ginecologistas em mulheres com câncer epitelial de ovário por ano do que ginecologistas gerais ou outros especialistas cirúrgicos.

Nos EUA, em 2015, a estimativa era de 1000 onco-ginecologistas, atuando em sua maior parte a uma distância de 50 milhas ou 80,5 quilômetros de grandes áreas metropolitanas. O Instituto Nacional do Câncer norte-americano (NCI) designou 61 centros de câncer para atendimento às pacientes e a distribuição geográfica demonstrava uma concentração maior dos centros, assim como de muitas instituições acadêmicas e de pesquisa, na costa leste (NCI, 2015; Shalowitz; Vinograd; Giuntoli, 2015; Wright *et al.*, 2012). Apesar do quantitativo razoavelmente elevado de especialistas, quase 10% da população feminina dos EUA vivia a

mais de 80,5 quilômetros de distância de um onco-ginecologista (Shalowitz; Vinograd; Giuntoli, 2015).

A diferenciação entre hospitais de alto e baixo volume foi objeto de vários estudos como uma tentativa de determinar a quantidade de pacientes que acessam e conferem a um serviço a designação de um centro especializado. Nos Estados Unidos, a definição mais usada para hospitais de alto volume é aquela em que 10 a 20 casos de câncer de ovário são tratados anualmente (Bristow *et al.*, 2010, 2015a; Mercado *et al.*, 2010) e esses hospitais geralmente são centros multidisciplinares em câncer e/ou instituições acadêmicas de pesquisa (Kumpulainen *et al.*, 2006; Woo *et al.*, 2012). No entanto, a maioria dos cuidados em câncer de ovário nos EUA é feita por hospitais de baixo volume. Cliby e colaboradores (2015) constataram que, a partir dos dados do NCDB, 65% dos centros que proveem o tratamento inicial do câncer de ovário tiveram apenas um a sete casos de câncer de ovário tratados por ano em toda a instituição. Um estudo anterior, utilizando os registros de câncer de Nova York, Flórida, Washington e Califórnia, evidenciou que 80% dos hospitais encarregados da terapia de pacientes com câncer de ovário avançado trataram menos de dez casos por ano (Mercado *et al.*, 2010).

Outro aspecto a respeito dos grupos de pacientes tratadas em centros de baixo volume é a diferença sociodemográfica em relação as pacientes tratadas em hospitais de alto volume. As pacientes norte-americanas provenientes de estratos socioeconômicos mais baixos, com seguro saúde federal e doença estágio IV são comumente tratadas em hospitais de baixo volume (Bristow *et al.*, 2010, 2014a). As pacientes com melhores níveis socioeconômicos, bem como as pacientes brancas, têm maior probabilidade de viajar para serem atendidas em hospitais de alto volume. Ao mesmo tempo, a maior probabilidade de receber cuidados dentro de 5 km da residência principal é dada para as pacientes com menor condição socioeconômica (Bristow *et al.*, 2014b). Em contrapartida, as mulheres que recebem tratamento em centros de alto volume possuem, proporcionalmente, renda familiar mais alta, raça/cor da pele branca e seguro saúde privado (Wright *et al.*, 2012).

O papel da cirurgia no tratamento do câncer epitelial de ovário é decisivo. A realização de cirurgias abdominais e pélvicas extensas a fim de obter uma citorredução ótima tem longo respaldo na literatura (Morgan *et al.*, 2011; Pölcher; Zivanovic; Chi, 2014; Zivanovic *et al.*, 2009). Um serviço de alto volume ou mais especializado consegue alcançar citorreduções completas com uma frequência maior. Um estudo prospectivo finlandês encontrou proporções mais altas de pacientes em estágio III sem doença macroscópica residual após citorredução realizada por cirurgias de alto volume em hospitais universitários (Kumpulainen *et al.*, 2006).

O relato de resultados semelhantes foi obtido em uma análise feita por Long *et al.* (2015), que utilizou a base de dados populacionais de CEO avançado da Califórnia. Os autores identificaram a associação tanto de hospitais como de médicos com baixo volume e menores taxas de ressecção maciça e frequências elevadas (25%) de pacientes sem realização de qualquer cirurgia.

O recebimento de cirurgia pelas pacientes com CEO objetiva remoção máxima de conteúdo tumoral com impacto favorável na sobrevida e conseguir um estadiamento o mais preciso possível, pois é fator preponderante na definição da quimioterapia adjuvante. Assim, as taxas de citorredução cirúrgica ótima por médicos de alto volume são maiores e as pacientes tratadas em hospitais de volume elevado conferem uma chance cinco vezes maior de estadiamento adequado, comparando com as pacientes em hospitais de baixo volume (Vernooij *et al.*, 2009).

Portanto, a centralização dos cuidados primários do câncer epitelial de ovário tem sido sugerida para aprimorar os desfechos gerais das pacientes (Bristow *et al.*, 2007a; Cowan *et al.*, 2016). A quantidade mínima de cirurgia primária em mulheres com câncer de ovário necessária para definir a qualidade de um único centro ou hospital tem sido discutido internacionalmente (Fung-Kee-Fung *et al.*, 2015). Os centros que tratam mais de 10-26 casos por ano mostraram ganhos nos resultados, porém são dados derivados de estudos retrospectivos (Bristow *et al.*, 2015a; Cliby *et al.*, 2015; Paulsen *et al.*, 2006). Pressupõe-se que a ausência de estudos prospectivos randomizados se deva à complexidade do câncer de ovário, à seleção heterogênea de pacientes, à diferença na experiência cirúrgica qualificada e aos centros de referência.

Na era dos resultados promissores da centralização da citorredução completa primária em centros de alta demanda, vem se discutindo a possibilidade de otimizar e melhorar a sobrevida das pacientes. Dahm-Kähler e colaboradores (2016) avaliaram o impacto da centralização dos cuidados primários de câncer de ovário avançado em uma coorte populacional completa na sobrevida relativa. Observou-se que o efeito do cuidado praticado por oncoginecologistas foi superior nas sobrevidas livre de progressão e global em relação a ginecologistas ou cirurgiões em centros de baixa demanda (Engelen *et al.*, 2006). Ademais, a centralização também proporcionou aumento a das taxas de citorredução completa e redução do intervalo de tempo entre a cirurgia primária e a quimioterapia adjuvante.

O estudo de Fonseca *et al.* (2022) conseguiu identificar polos de recursos em saúde e polos de atração para o tratamento do câncer por meio da análise de redes, mapeando municípios com alta demanda por serviços de saúde. Verificou-se a concentração desses polos

nas regiões Sudeste e Nordeste do Brasil, consequência de suas grandes densidades populacionais. Os autores enfatizaram que mesmo com uma densidade populacional menor na região Norte, seria possível estabelecer novos centros de tratamento do câncer, com facilitação ao acesso para uma grande população residente nos estados do Acre, Amazonas, Amapá e Roraima. Estima-se que os pacientes oncológicos viajaram mais de 1.000 km para receber diferentes tipos de tratamento, demandando pesquisas adicionais na análise de áreas de cobertura e capacidade de absorção hospitalar.

Uma tentativa de centralização do cuidado em câncer seria o centro de regulação, que tem como objetivo a organização do atendimento oncológico segundo a disponibilidade de leitos hospitalares, local de residência do paciente e complexidade do caso, otimizando o uso da capacidade do sistema de saúde. A redução do tempo de espera para o tratamento e evitar deslocamento de grandes distâncias também são atributos desses centros reguladores (Brasil, 2006a). No entanto, os resultados demonstraram que os fluxos de deslocamento dos pacientes frequentemente destoaram daqueles projetados pelas políticas de saúde (Fonseca *et al.*, 2022).

2.6.2.2.3 Ruralidade e o Cuidado Cirúrgico em Câncer de Ovário

Estudos internacionais sobre mulheres diagnosticadas com CEO no final dos anos 1990 e início dos anos 2000 produziram evidências iniciais de que a ruralidade poderia ser uma forte barreira ao cuidado em câncer de ovário (Carney *et al.*, 2002; Mercado *et al.*, 2010; Ricci *et al.*, 2017). Nos EUA, entre as pacientes com câncer de ovário que buscaram cuidados cirúrgicos (em oposição aos cuidados paliativos e não cirúrgicos), cerca de um terço não recebe a cirurgia por onco-ginecologistas (Escayola *et al.*, 2018; Shakeel *et al.*, 2017; Verleye; Vergote; van der Zee, 2010). Em vez disso, elas recebem cuidados de não especialistas, como cirurgiões gerais e gineco-obstetras, ressaltando a necessidade de investigações sobre barreiras ao acesso a especialistas (Weeks *et al.*, 2021).

Weeks e colaboradores (2021) analisaram o efeito da ruralidade na recepção e encaminhamento à cirurgia, e cuidados pós-operatórios por onco-ginecologistas. Os pesquisadores demonstraram que as mulheres de regiões rurais tiveram uma chance 63% menor de serem encaminhadas e de receber cirurgia por onco-ginecologistas em relação às mulheres urbanas. Todavia, após o encaminhamento ao especialista, as pacientes rurais com câncer de ovário tiveram a mesma probabilidade de receber citorredução ótima que mulheres não-rurais (OR 0,56; IC 95% 0,26-1,20). Assim, concluiu-se que a diferença rural-urbana na realização de cirurgia para câncer de ovário por onco-ginecologista é ampla, na comparação com um não

especialista. As disparidades nas frequências de encaminhamento são preponderantes para acentuar o papel da ruralidade no menor acesso do que as pacientes urbanas.

As necessidades de cuidados em saúde de acordo com as áreas urbana e rural possuem diferenças importantes também no Brasil. O estudo feito por Arruda *et al.* (2018) avaliou os fatores associados à desigualdade no acesso aos sistema de saúde pela decomposição deles, comparando os anos de 1998 e 2008. Os fatores observáveis estariam relacionados às características dos habitantes de ambas as áreas, além de capacitação, necessidade e predisposição dos habitantes, enquanto os fatores não-observáveis são representados pela oferta e a dificuldade de acesso. Os resultados revelaram que pessoas rurais tem baixíssima prevalência de seguro saúde privado (8%) em relação aos indivíduos urbanos (33%), como também se autodeclararam menos saudáveis (62% contra 72%). Paradoxalmente, a percepção de doença crônica pelos habitantes de áreas rurais foi menor. Além disso, a procura por serviços de saúde nas áreas urbanas permaneceu superior à de áreas rurais, apesar do aumento de buscas pelos moradores de zonas rurais no período entre 1998 e 2008.

Embora não seja um estudo voltado para o acesso aos serviços de câncer em si, evidenciou-se que o acesso da população aos serviços de saúde depende não somente das características dos grupos sociais, mas fundamentalmente da disponibilidade e facilidade de acesso ao serviço, que muitas vezes são não observáveis e estariam diretamente associados à situação de domicílio (urbano/rural). Além disso, as áreas rurais têm características diversas de lugar e população que afetam exposições relacionadas ao câncer, comportamentos de risco e acesso a serviços de diagnóstico e tratamento, o que destaca a relevância para o estudo dos desfechos em câncer em áreas rurais (Probst *et al.*, 2004).

2.6.3 Cirurgias Inadequadas em Câncer Epitelial de Ovário

As ressecções tumorais iniciais incompletas em centros não especializados são razoavelmente frequentes. A cirurgia apropriada para câncer de ovário avançado, como já explicitado, ao requerer um alto grau de especialização, habilidades e treinamento adequados, inserida em uma infraestrutura otimizada, muitas vezes não é obtida fora de centros capacitados (du Bois, Andreas *et al.*, 2009; Kommoss *et al.*, 2010). Nesse sentido, a heterogeneidade nas taxas de citorredução ótima é elevada entre os centros, com a citorredução incompleta sendo uma ocorrência comum.

Um programa alemão para avaliação da garantia de qualidade em câncer de ovário mostrou que, em nível nacional, menos de aproximadamente 40% dos pacientes são operados com lesões remanescentes de mais de 1 cm de diâmetro (du Bois, A. *et al.*, 2009; Rochon; du Bois, 2011). Um controle de qualidade de citorredução pode aumentar a proporção de ressecção macroscópica completa na cirurgia primária para 65% ou mais e a porcentagem de ressecção ótima, com resíduos tumorais ≤ 1 cm para 90% ou mais (Aletti *et al.*, 2009; Harter *et al.*, 2011a). Entretanto, a frequência de pacientes com ressecção incompleta após a cirurgia primária para câncer de ovário, notadamente nos casos avançados, é pouco conhecida. Além disso, não há muitas evidências sobre o resultado da reoperação precoce nesses casos, inclusive no Brasil.

O estudo de Grabowski *et al.* (2012) analisou as pacientes submetidas a uma nova abordagem cirúrgica para câncer de ovário primário avançado em um centro de referência após citorredução incompleta em instituições externas. Identificou-se que a maioria das pacientes chegou ao centro por conta própria (43,8%). Do total das pacientes reoperadas, 45,8% foram reabordadas imediatamente, enquanto o restante das mulheres foram reoperadas após a quimioterapia. A remoção completa ou macroscópica de doença foi possível em 54,5% do grupo submetido à reoperação imediata e em 65,4% após a quimioterapia. As análises de sobrevida, todavia, não mostraram diferença estatisticamente significativa na mediana de sobrevida global entre os grupos, possivelmente por conta do baixo volume amostral do estudo. Ainda assim, pode-se demonstrar a viabilidade e do sucesso da reoperação inicial em um centro de referência especializado, mesmo antes da quimioterapia. O benefício foi alcançado em mais de 50% das pacientes com cirurgia primária incompleta realizada em outros locais. Como a ressecção completa, mesmo após um *debulking* inicial incompleto, melhorou o prognóstico, os autores recomendaram o encaminhamento dessas pacientes para centros especializados.

Outra avaliação do papel da cirurgia adicional em casos com citorredução incompleta foi feita por Babayeva *et al.* (2018). O centro era habilitado em onco-ginecologia e analisaram também as mulheres submetidas a procedimentos de estadiamento em instituições externas durante o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2014. Os resultados mostraram que as pacientes estavam, em sua maioria, em estádios avançados da doença no momento da reabordagem cirúrgica. Dentre as pacientes com estádios avançados, 66,6% conseguiram uma citorredução completa do tumor, e uma doença residual mínima de 1 cm ou menos foi obtida em 15,3% desse grupo. A reclassificação para estádios IIIC e IV da FIGO ocorreu em 28,6% e 6,7% das pacientes, respectivamente, com mudanças no tratamento de 19% que antes foram estadiadas como IA. E, por fim, a reoperação com critérios oncológicos conferiram sobrevida

global média de pacientes sem tumor residual de 70 meses (IC 95% 61,3-81,5), e de 24,7 meses (IC 95% 7,1-42,4; $p < 0,0001$) para aquelas com algum tumor residual.

A chegada da paciente com câncer de ovário ao hospital de registro hospitalar no Brasil deve conter a situação diagnóstica e de realização de tratamento específico prévio para o tumor. Assim, avalia-se se o hospital tem funcionado como centro de referência ou se atua também como unidade de diagnóstico. Como algumas pacientes podem chegar com o tratamento inicial realizado, o objetivo neste caso é a complementação do tratamento.

Os hospitais não-especializados ou mais descentralizados são afetados por falta de recursos terapêuticos específicos ou de infraestrutura apropriada. Deste modo, transfere-se o cuidado de unidades hospitalares com menor complexidade para aqueles de maior complexidade, como os CACONs. No hospital de referência, as pacientes são avaliadas quanto a situação da confirmação do diagnóstico e tratamento já efetuado. Elas podem se encaixar nas opções de não terem diagnóstico nem tratamento ou com o diagnóstico sem, contudo, terem dado início ao tratamento, ou diagnosticadas e o tratamento antineoplásico específico iniciado. A exploração dessa informação, no caso do câncer epitelial de ovário, é fundamental, em consequência da piora prognóstica que uma cirurgia inadequada não corrigida ocasiona nas pacientes (Babayeva *et al.*, 2018).

Portanto, a análise da reabordagem cirúrgica em centros oncológicos de referência do SUS torna-se central para avaliar a qualidade dos serviços de onco-ginecologia, a começar pela prevalência de proposição e possíveis impedimentos de reoperações. A verificação das contraindicações intrínsecas a biologia da doença versus a não oferta de reabordagem por problemas de estruturação ou fluxos nos serviços especializados são necessários e poderão ser obtidos por meio de análises exploratórias dentro de cada instituição de referência, que ainda são escassas na literatura nacional.

2.6.4 Marcadores de Desigualdades Sociais e de Renda e Câncer de Ovário

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) foi desenvolvido em 1990 como uma ferramenta para comparação dos países por meio de vários indicadores, incluindo educação e saúde, bem como fatores econômicos, sociais, ambientais, políticos, entre outros (PNUD, 1990). Os países são divididos em grupos de desenvolvimento humano muito alto, alto, médio, baixo e muito baixo, com base no IDH, que, por sua vez, mensura a aquisição em três dimensões

do desenvolvimento humano, composta por longevidade saudável, nível de instrução formal e um padrão de vida com qualidade (Sagar; Najam, 1998).

Os fatores de risco para o câncer são diferentes a depender do nível do IDH e isso pode, inclusive, afetar os perfis de câncer dentro de regiões mais ou menos desenvolvidas de um país. As localidades com IDH mais baixos estão mais susceptíveis a cânceres associados à infecção, enquanto áreas com IDH mais elevados tendem a concentrar neoplasias secundárias aos hábitos e estilo de vida. Neste caso, o câncer epitelial de ovário seria mais frequente em regiões mais desenvolvidas, visto que os fatores etiológicos são mais presentes em zonas urbanizadas e industrializadas (Bray *et al.*, 2012).

As análises de associação entre câncer de ovário e IDH tem focado mais nos efeitos sobre incidência e mortalidade do que propriamente na qualidade do tratamento realizado, principalmente no recebimento de cirurgia. Em países com altos níveis de IDH, a incidência e a mortalidade do câncer de ovário tendem a serem mais altas. Os fatores ambientais e genéticos, triagem precoce, cuidados de saúde adequados, diagnóstico de doença em estágio inicial e sistemas de registro precisos foram apontados como causas potenciais dessa tendência (Kiadaliri, 2013). Khazaei *et al.* (2021) identificaram uma correlação positiva entre o IDH e a incidência ($r = 0,409$, $P < 0,0001$) e mortalidade ($r = 0,0771$, $P < 0,05$) por câncer de ovário em 2018. Portanto, os países de baixa e média rendas concentraram as taxas mais elevadas de óbito, o que demanda maior atenção dos gestores e outros profissionais ligados a oncologia. O avanço dos países na direção de níveis mais elevados de desenvolvimento humano levará a constante mudança dos seus perfis de câncer e aprimoramentos nos sistemas de cuidado em câncer serão necessários a fim de minimizar o risco de morte.

Outro ponto a ser explorado, dentro do espectro do nível de renda menor do Brasil e do restante da América Latina, conforme apontado por Paulino e colaboradores (2017), seria a realização de cirurgia primária, conforme às orientações da diretrizes. Segundo os autores, o entendimento das variáveis que levem ao não recebimento de cirurgia em mulheres com câncer epitelial de ovário precisaria de melhor investigação, com compreensão melhor das razões para o emprego abaixo do esperado da cirurgia imediata. Descreveu-se que, além da experiência insuficiente dos cirurgiões e das barreiras ao acesso, a má alocação e distribuição dos recursos para o sistema de saúde seriam impedimentos cruciais na aplicação dos padrões de tratamento, com forte influência dos aspectos socioeconômicos menos favoráveis desses países.

Os níveis de desigualdade social e o cuidado em câncer de ovário pode acarretar diferenças na qualidade do serviço prestado em oncologia não somente entre os países, mas

também dentro das regiões ou unidades federativas de cada país. Nesse sentido, a utilização de marcadores de desigualdade nas localidades estudadas tem o potencial de discriminar áreas desproporcionalmente afetadas pelo câncer, com promoção de intervenções que mitiguem seus impactos (Hosseinpoor; Bergen; Schlottheuber, 2015). Sabe-se que os desfechos clínicos se modificam influenciados pelos determinantes sociais que variam de magnitude a depender da desigualdade encontrada.

O coeficiente de Gini, convencionalmente utilizado como um descritor macroeconômico da desigualdade, é potencialmente útil para quantificar a heterogeneidade epidemiológica. Com uma faixa potencial de 0 (todas as populações iguais) a 1 (populações com diferenças máximas), este coeficiente é utilizado aqui para mostrar a extensão e persistência da desigualdade na carga do câncer em uma ampla variedade de níveis populacionais.

A avaliação da disparidade da oferta de tratamento pelo índice de Gini em câncer foi pouco empregada até o momento. Entretanto, sua utilidade para quantificar a variação do câncer entre regiões da Organização Mundial da Saúde (OMS) é significativa, com aplicabilidade ampla, inclusive para medir a heterogeneidade do câncer entre macrorregiões geográficas e até outras divisões administrativas dos países, como as unidades federativas.

Um estudo publicado recentemente por Maselli-Schoueri *et al.* (2022) analisou a influência das desigualdades socioeconômicas na mortalidade por câncer de ovário no Brasil. Os autores examinaram a correlação entre desigualdade de renda e quantidade de médicos por habitante na mortalidade por câncer de ovário no Brasil, empregando dados secundários do sistema de saúde público de 2016 a 2018. O índice de Gini foi a medida de desigualdade de renda utilizada, enquanto o número de médicos foi extraído do banco de dados do SUS e calculado como taxa por 100.000 habitantes. Os resultados mostraram que a desigualdade de renda medida pelo índice de Gini não teve relação estatisticamente significativa com as taxas de mortalidade por câncer de ovário, entretanto a quantidade de médicos por habitante associou-se positivamente às taxas de mortalidade por câncer de ovário (β 0,037; IC95% 0,028 0,045). A quantidade de oncologistas clínicos (β -0,426; IC95% -0,805 -0,047) e a renda mais elevada (β -0,004; IC95% -0,005 -0,003) tiveram, por sua vez, associação negativa com mortalidade ($p < 0,05$). Concluiu-se que a mortalidade por câncer de ovário difere entre as unidades federativas no Brasil, sendo surpreendentemente mais associada a uma maior quantidade de médicos por habitante. A mortalidade menor se correlacionou com uma renda mais alta e maior disponibilidade de oncologistas clínicos.

3. JUSTIFICATIVA

O câncer epitelial de ovário é uma doença de alta letalidade. Além disso, 75% das mulheres apresentam-se ao diagnóstico com doença avançada (estádios III e IV). A recomendação é adotar os padrões de tratamento, definidos por organizações de especialistas, por meio de estudos com forte nível de evidência, como ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com meta-análises. Ainda assim, há grandes disparidades na oferta das terapias preconizadas nessas diretrizes, mesmo em países de alta renda.

O papel da cirurgia, principalmente a citorredução primária, é a modalidade terapêutica principal no tratamento do câncer epitelial de ovário e com respaldo em estudos desde a década de 1990. Entretanto, a complexidade envolvida na cirurgia de ovário demanda onco-ginecologistas treinados e com experiência razoável a fim de garantir a correta execução do procedimento. Além disso, centros de referência na cirurgia do câncer epitelial de ovário são necessários para não só estarem aptos na oferta, mas também lidar com possíveis ressecções radicais, pois os resíduos tumorais não eliminados impactam significativamente o prognóstico dessas pacientes.

Poucos oncologistas se formam por ano no Brasil em face da carga de doença que o câncer representa na atualidade. Adicionalmente, não há uma informação precisa do quantitativo de onco-ginecologistas e a sua distribuição pelo território brasileiro. Muitas pacientes acabam sendo operadas por ginecologistas e cirurgiões gerais que geralmente desconhecem a necessidade e a abrangência da citorredução oncológica apropriada. Não raro, essas pacientes, quando conseguem vencer as barreiras geográficas, socioeconômicas e da escassez de estabelecimentos acreditados em oncologia, chegam aos hospitais de referência com estado geral muito comprometido ou com doença inadequadamente abordadas e em progressão.

A determinação, por meio de dados do integrador do registro hospitalar de câncer, do não recebimento de cirurgia em mulheres com câncer de ovário é um passo importante no aperfeiçoamento do atendimento prestado a elas. Ademais, verificar a relação da não-cirurgia com variáveis contextuais, como densidades médicas e de estabelecimentos, além de aspectos de desenvolvimento e de desigualdade local, podem ajudar gestores e profissionais na alocação de recursos humanos, de infraestrutura ou mesmo da navegação dessas pacientes para centros especializados.

Além disso, as disparidades na saúde resultam de uma complexa interação de fatores relacionados ao paciente, profissionais de saúde e institucionais. O papel das características demográficas do paciente, incluindo raça/cor da pele, idade, nível educacional, condição socioeconômica, histórias pessoais ou familiares de câncer na aceitação e adesão do paciente às estratégias de tratamento recomendadas precisa ser determinado. Os obstáculos educacionais, a ausência de letramento em saúde, a exemplo da incompreensão dos riscos e benefícios de exames e/ou terapias, medo e/ou ansiedade em relação ao câncer e/ou tratamento, somadas às barreiras de custo, transporte e rede de apoio costumam ter larga influência na tomada de decisão individual do paciente.

Como todo processo de aprimoramento do cuidado, deve-se ter um panorama da extensão do problema. Presume-se que, por meio dessa tese, se consiga detectar algumas dificuldades sobre o não-recebimento de cirurgia em câncer epitelial de ovário, a relevância do Instituto Nacional do Câncer no cenário regional e o comportamento de outros centros credenciados no país nesse tema.

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL

- Analisar a não oferta de cirurgia no tratamento de mulheres com câncer epitelial de ovário, segundo aspectos socioeconômicos, clínicos, de encaminhamento e de estabelecimentos habilitados para a citorredução cirúrgica no estado do Rio de Janeiro e Brasil.

4.2 ESPECÍFICOS

- 1) Analisar de forma exploratória os fatores sociodemográficos, clínicos, geográficos e de acesso aos serviços de cuidado em câncer no não recebimento de cirurgia em mulheres adultas, diagnosticadas com câncer epitelial de ovário (CID C56), entre 2005 e 2015, utilizando a base de dados do integrador Registro Hospitalar de Câncer (RHC) no estado do Rio de Janeiro.
- 2) Determinar as disparidades sociodemográficas, clínicas, de acesso a serviços de saúde em oncologia, nível de urbanização, densidade médica e de estabelecimentos em saúde e níveis de desigualdade e de desenvolvimento humano na oferta de tratamento cirúrgico em mulheres adultas (18 anos ou mais) com câncer epitelial de ovário (CID C56), no período de 2009 a 2018, pelas unidades federativas brasileiras, exceto São Paulo e Goiás.
- 3) Caracterizar a população do estudo segundo a distribuição dos fatores epidemiológicos, clínicos e de tratamento para câncer epitelial de ovário.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

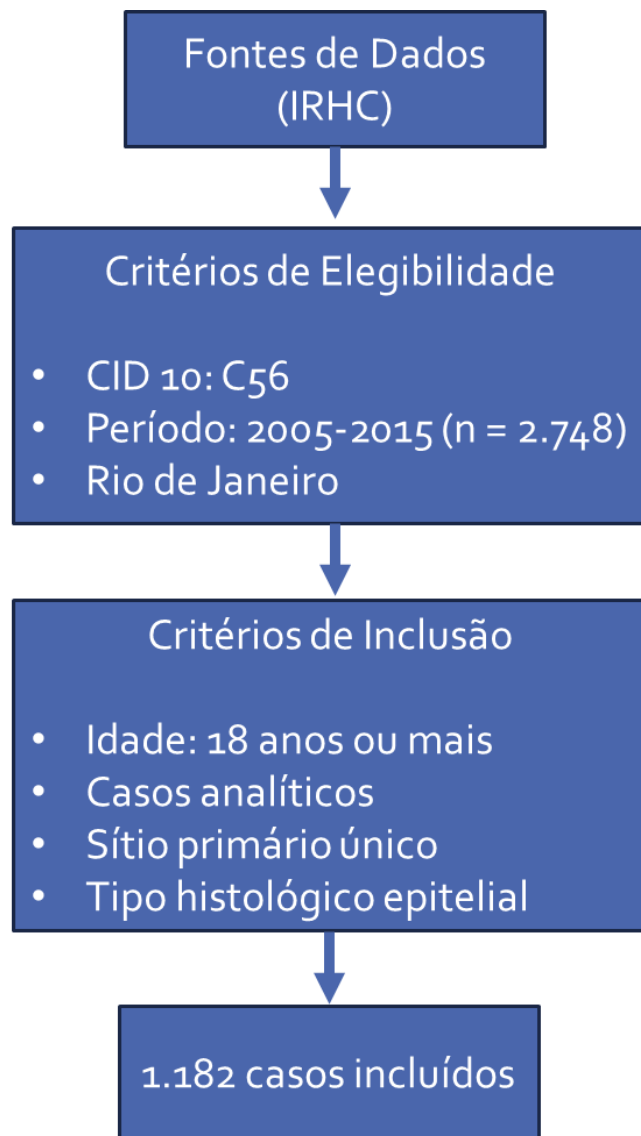
A tese foi desenvolvida em formato corrido, com dois estudos produzidos, que atenderam os objetivos específicos. O primeiro deles avaliou a influência de fatores sociodemográficos, clínicos, de encaminhamento e de acesso aos serviços de tratamento de câncer no estado do Rio de Janeiro e o não-recebimento de cirurgia em câncer epitelial de ovário. O segundo estudo analisou a influência de variáveis contextuais, como indicadores de desenvolvimento (IDH) e de desigualdade de renda (índice de Gini), de densidade médica e de estabelecimentos oncológicos credenciados pelo SUS, além do nível de urbanização no não recebimento de cirurgia dentre as modalidades terapêuticas no câncer de ovário. O nível de análise destas variáveis foi agregado pelas UF do Brasil para posterior comparação.

5.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E DO SISTEMA DE SAÚDE NA NÃO REALIZAÇÃO DE CIRURGIA EM CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

5.1.1 Desenho do estudo e participantes

Este foi um estudo transversal baseado em registros hospitalares, incluindo pacientes com câncer de ovário epitelial (CID C56) que receberam tratamento entre 2005-2015 em instituições públicas ou habilitadas pelo SUS (Sistema Único de Saúde) no estado do Rio de Janeiro, Brasil. Os dados foram obtidos do Integrador do Registro Hospitalar de Câncer (IRHC), um banco de dados secundários que coleta informações em todo o Brasil a partir de registros de câncer hospitalar em instituições credenciadas para tratamento oncológico (Figura 1).

Figura 2: Fluxograma de critérios de elegibilidade e inclusão.



Fonte: Elaborado pelo próprio, 2023

5.1.2 Variáveis do estudo e fonte de dados

O IRHC é um sistema de rede desenvolvido pelo INCA (Instituto Nacional de Câncer), responsável pela consolidação de bancos de dados enviado por estabelecimentos de saúde brasileiros e demais instituições qualificadas em cuidados especializados de câncer sob o SUS, exceto o estado de São Paulo. O IRHC coleta dados padronizados sobre características sociodemográficas, clínicas e de atendimento hospitalar (INCA, 2011).

Os critérios de elegibilidade do estudo consistiram em mulheres adultas (18 anos ou mais) diagnosticadas com neoplasias ovarianas malignas primárias (CID-10 C56) (WHO, 2004) entre 2005 e 2015, admitidas em hospitais com registros hospitalares de câncer, no estado do Rio de Janeiro. A escolha do período foi feita com base na consolidação dos dados no RHC até 2015 e a possibilidade de avaliações de sobrevida após seguimento de 5 anos para o último ano de inclusão (2015).

Com base nesses critérios iniciais, apenas os casos analíticos foram incluídos. Define-se como analítico os casos cujo planejamento e execução do tratamento do câncer primário é conduzido pela instituição diretamente responsável pela indicação, execução e resultados do tratamento, bem como pelo acompanhamento da evolução clínica e qualidade de vida da paciente com câncer (INCA, 2010). Além disso, os subtipos epiteliais para inclusão dos casos finais foram selecionados por meio de códigos morfológicos da CID-O-3 (80503; 82603; 83403; 84413; 84503; 84603; 84613; 83803; 84803; 84813; 84703; 84713; 83103; 83133; 80103; 81403; 80213; 84403), e classificados como seroso (“seroso-papilífero”), endometrióide, mucinoso, células claras e de origem não especificada.

As variáveis sociodemográficas exploradas e suas respectivas categorizações foram: raça/cor da pele (branca, não branca), faixa etária (18-39, 40-49, 50-59, 60-69 e ≥ 70 anos), nível de escolaridade (nenhum, fundamental, ensino médio e ensino superior), situação conjugal (sem parceiro versus com parceiro), consumo de álcool (não versus sim), tabagismo (não fumante versus fumante) e histórico familiar de câncer (não versus sim). As características do tumor incluíram a classificação da *International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO)* (Prat, 2014) e estágio TNM do Sistema de Classificação de Tumores Malignos (estádios I, II, III e IV) (Brierley; Gospodarowicz; Wittekind, 2017).

O nível de encaminhamento, local de tratamento e procedimentos preliminares (diagnóstico e/ou tratamento) foram representados, respectivamente, pelas variáveis "fonte de encaminhamento", "Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) localizados na

unidade da federação do Rio de Janeiro" e "diagnóstico e tratamento prévios". A fonte de encaminhamento foi classificada no IRHC como por "conta-própria", "Sistema Único de Saúde (SUS)" e "não-Sistema Único de Saúde (não-SUS)". A variável "CNES" foi categorizada como "INCA" (instalações 1, 2 e 3), "rede do Rio de Janeiro" (hospitais no município do Rio de Janeiro, exceto INCA) e "área rural do estado do Rio de Janeiro" (hospitais ou centros de câncer situados no interior do estado), respeitando a codificação do Sistema de RHC - SisRHC ("INCA": 2273462; 2273454 e 2269821; "Não-INCA": 2295415; 0012505; 2269899; 2269988; 2280167; 2295423 e "Interior": 2278286; 0025186; 2268779; 2275562; 2287285; 2292386; 3502651; 2287250; 2278855; 2287447; 2273748). Por fim, a variável "diagnóstico e tratamento prévios" foi agrupada em "nenhum diagnóstico ou tratamento prévios", "diagnóstico prévio, mas sem tratamento" e "diagnóstico e tratamento prévios".

O desfecho foi o não recebimento de cirurgia em nenhum momento do tratamento do câncer de ovário, classificada como "não recebeu cirurgia". A variável foi extraída do IRHC e designada para toda paciente que recebeu quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal ou qualquer combinação dessas modalidades. A categoria "recebimento de cirurgia" incluiu pacientes em que o tratamento foi registrado apenas como cirurgia ou combinado com quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal ou até mesmo cirurgias subsequentes.

5.1.3 Análise Estatística

O teste do Qui-quadrado foi usado para analisar as diferenças nas proporções entre as variáveis sociodemográficas, estilo de vida, clínico-tumorais e de cuidados com o câncer em função do não recebimento de cirurgia para CEO. Os modelos de regressão simples e múltipla com distribuição de Poisson e variância robusta foram aplicados para verificar as associações entre o não recebimento de cirurgia e as variáveis independentes. As variáveis com $p < 0,20$ no teste de Wald no modelo simples foram selecionadas para o modelo múltiplo. Além disso, as variáveis sem significância estatística, mas com plausibilidade biológica para não receber cirurgia, foram mantidas no modelo final.

A utilização da análise de regressão de Poisson para desfechos binários baseou-se no desenho transversal do estudo e na alta prevalência do desfecho "não recebimento de cirurgia", que foi superior a 10%. A estimação da variância robusta teve como objetivo mitigar o efeito da superdispersão no erro padrão, produzindo intervalos de confiança mais robustos (Bastos; Oliveira; Velasque, 2015). Assim, houve menos superestimação da medida de associação em

comparação com a razão de chances prevalente obtida pela regressão logística. Realizou-se também uma análise de sensibilidade, excluindo mulheres com CEO em estágio IV, para verificar aumentos no poder explicativo do modelo, uma vez que o estágio IV poderia influenciar seletivamente o não recebimento de cirurgia. A significância para os testes foi estabelecida em 5%, e as análises estatísticas foram realizadas com o software Stata versão 15.

5.2 AVALIAÇÃO DE DETERMINANTES SOCIAIS NA NÃO REALIZAÇÃO DE CIRURGIA EM CÂNCER EPITELIAL DE OVÁRIO NO BRASIL

5.2.1 População de Estudo

No período entre 2009 e 2018, registraram-se 18.710 casos de câncer de ovário. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, como mulheres com 18 anos ou mais, do tipo epitelial e a exclusão das pacientes do estado de São Paulo, 5.173 de casos de câncer epitelial de ovário seguiram para as devidas análises, com cobertura para todas as UF do país, exceto São Paulo e Goiás, que não são cobertos pelo RHC.

5.2.2 Desenho de Estudo

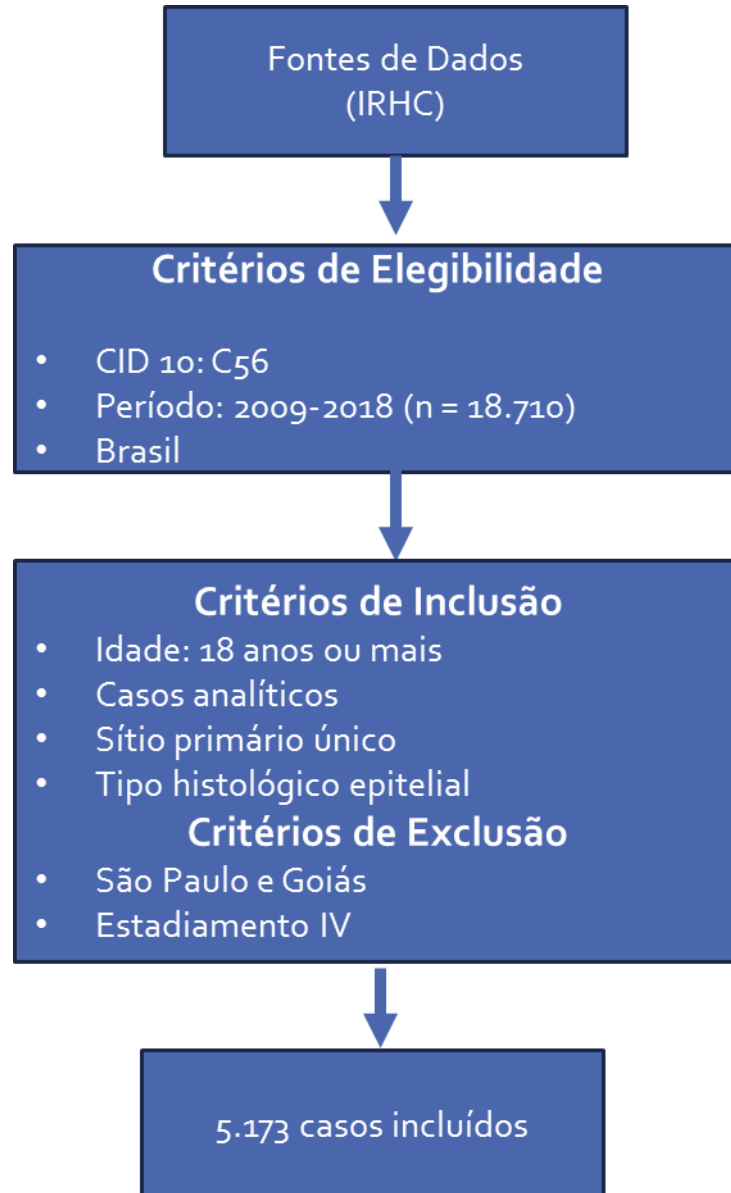
O tipo de desenho foi um estudo seccional, utilizando como unidades de análise as mulheres com CEO. O objetivo do estudo foi a observação da distribuição do não-recebimento de cirurgia por pacientes com câncer epitelial de ovário em agregados estaduais, segundo variáveis individuais do IRHC, indicadores socioeconômicos contextuais e densidade de serviços de oncologia que permitam comparações internacionais.

5.2.3 Critérios de inclusão e exclusão

As mulheres adultas, definidas pela idade de 18 ou mais anos que foram classificadas como casos analíticos pelo RHC e que pertenciam aos subtipos epiteliais (seroso-papilífero, endometrióide, mucinoso, células claras e sem origem especificada) preencheram os critérios de inclusão.

Excluiu-se da análise as pacientes com estágio IV, uma vez que o hábito de não ofertar cirurgia em doença metastática, mesmo por oncologistas especializados, poderia superestimar as associações encontradas. Além disso, não foram incluídos os dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do estado de São Paulo por conta de processos de coleta de dados destoantes do resto país e a ausência de informações individuais sobre as condições socioeconômicas dos pacientes com câncer. A inclusão desse RHC prejudicaria a comparação dos dados. Além disso, o estado de Goiás também foi excluído pois possui um registro hospitalar próprio que concentra informações não disponibilizadas ao integrador (Figura 3).

Figura 3: Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão para Análise Multinível de Não-Recebimento de Cirurgia em CEO.



Fonte: o próprio, 2023.

5.2.4 Caracterização das Variáveis:

5.2.4.1 Variáveis Individuais

O Integrador do Registro Hospitalar de Câncer (IRHC), que compila os registros de câncer em estabelecimentos habilitados para a execução das modalidades terapêuticas oncológicas, serviu como banco de dados para extração de informações ao nível individual.

As variáveis sociodemográficas extraídas foram raça/cor da pele (branca, não branca), idade (categorizadas em faixas etárias de 18-39, 40-49, 50-59, 60-69 e ≥ 70 anos), nível de escolaridade (nenhum, fundamental, ensino médio e ensino superior), situação conjugal (sem parceiro versus com parceiro), consumo de álcool (não versus sim), tabagismo (não fumante versus fumante) e histórico familiar de câncer (não versus sim). As características do tumor foram os estádios I, II e III segundo a classificação da *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) (Prat, 2014) e estágio TNM do Sistema de Classificação de Tumores Malignos (Brierley; Gospodarowicz; Wittekind, 2017).

A origem de encaminhamento e diagnóstico e/ou tratamento anteriores, foram representados, respectivamente, pelas variáveis "origem de encaminhamento" e "diagnóstico e tratamento prévios". A categorização da origem do encaminhamento foi disposta como "Sistema Único de Saúde (SUS)", "não-Sistema Único de Saúde (não-SUS)" e "Conta própria", enquanto a variável "diagnóstico e tratamento anterior" foi agrupada em "sem diagnóstico e sem tratamento prévios", "com diagnóstico prévio, mas sem tratamento" e "diagnóstico e tratamento prévios".

O desfecho foi a não realização de cirurgia em nenhum momento do tratamento do câncer de ovário, classificada como "não recebeu cirurgia". A variável foi extraída do IRHC e designada para toda paciente que recebeu quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal ou qualquer combinação dessas modalidades. A categoria "recebimento de cirurgia" incluiu pacientes em que o tratamento foi registrado apenas como cirurgia ou combinado a quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal ou até mesmo cirurgias subsequentes.

5.2.4.2 Variáveis Agregadas ou de Contexto

As informações agregadas por Unidade da Federação (UF) foram obtidas do Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil, vinculado ao Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento ou PNUD (1990), enquanto os dados sobre densidade médica e oferta de serviços de saúde foram extraídos do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde ou

CNES (Brasil, 2017). Na sequência, as bases de dados individuais foram relacionadas com as bases de variáveis contextuais para assim proceder com a análise multinível.

O cálculo das estimativas sobre as características do sistema de saúde foi efetuado por meio de taxas ou densidades. O numerador consistiu na média anual de clínicos gerais, ginecologistas, cirurgiões gerais, oncologistas clínicos, cirurgiões oncológicos e estabelecimentos de saúde, enquanto o denominador foi a população geral de cada estado, a exceção da densidade de ginecologistas, que usou a população feminina. Por fim, as densidades foram multiplicadas por 100.000, menos as de oncologistas clínicos e cirúrgicos e de estabelecimentos, que tiveram de ser multiplicados por 1.000.000 para facilitar a interpretação. As variáveis quantitativas foram categorizadas em tercís. Utilizou-se a projeção intercenso feita pelo IBGE, de acordo com a idade e o estado de residência para fornecer dados demográficos anuais para o período de 2009 a 2018 (Brasil, 2013a).

Os indicadores sociais serviram como um substituto ou *proxy* do contexto social e foram extraídos do Atlas de Desenvolvimento Humano do Brasil (Brasil, 2013b). O Índice de Desenvolvimento Humano estadual (IDHe) e o índice de Gini foram adotados. O IDH consiste em medida resumo do progresso a longo prazo, enquanto o índice de Gini se propõe a medir a desigualdade de distribuição de renda domiciliar per capita. O censo demográfico de 2010 foi a base para a obtenção dos indicadores sociais. As variáveis de IDH e índice de Gini foram agrupadas em tercís.

A variável “localização geográfica do tratamento oncológico” foi estabelecida a partir de codificação das capitais pelo IBGE e dicotomizada em “interior” e “capitais” (categoria de referência foram as capitais sob os códigos 1100205; 1302603; 1200401; 5002704; 1600303; 5300108; 1400100; 5103403; 1721000; 2211001; 3304557; 1501402 ; 2927408; 4205407; 2111300; 2704302; 4314902; 4106902; 3106200; 2304400; 2611606; 2507507; 2800308; 2408102; 3205309). Assim, pode-se combinar com o banco de dados do IRHC e informar a proporção de cada região no não-recebimento de cirurgia para cada paciente.

O desfecho foi a não-recepção de cirurgia em nenhum momento do tratamento do câncer de ovário, classificada como "não recebeu cirurgia". A variável foi extraída do IRHC e designada para toda paciente que recebeu quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal ou qualquer combinação dessas modalidades não-cirúrgicas. A categoria "recebimento de cirurgia" incluiu pacientes em que o tratamento foi registrado apenas como cirurgia ou associada com quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal ou outras cirurgias.

Quadro 2. Variáveis independentes e dependente coletadas do IRHC.

(continua)

VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	(RE)CATEGORIZAÇÃO		DEFINIÇÕES
VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS, ESTILO DE VIDA E FAMILIAR				
Idade	Discreta em anos	18-39 40-49 50-59 60-69 ≥ 70 anos		-Idade do paciente na data da primeira consulta no hospital -Dado muito importante na geração de dados para relatórios e identificação de casos para pesquisas -Categorizada para fins do estudo
Raça/Cor Da Pele Autorreferida	Nominal	1. Branca 2. Preta 3. Amarela 4. Parda 5. Indígena 9. Sem Informação	0. Branca 1. Não-Branca	-Cor da pele autorreferida no momento da matrícula -Critério de coleta e classificação IBGE (Censo 2000)
Escolaridade	Ordinal	1. Nenhuma 2. Fundamental incompleto 3. Fundamental completo 4. Nível médio 5. Superior incompleto 6. Superior completo 9. Sem informação	0. Sem instrução 1. Fundamental 2. Médio 3. Superior 9. Sem informação	-Nível de escolaridade relatada na abertura de matrícula na unidade do RHC
Estado conjugal atual	Nominal	1. Solteiro 2. Casado 3. Viúvo 4. Separado judicialmente 5. União consensual 9. Sem informação	0. Sem Companheiro 1. Com Companheiro 9. Sem informação	-Situação conjugal civil no momento da matrícula na Unidade -Definição de “sem companheiro”: solteiro, viúvo ou separado judicialmente -Definição de “com companheiro”: casado ou união consensual
História familiar de câncer	Nominal (dicotômica)	1. Sim 2. Não 9. Sem informação	0. Com histórico 1. Sem histórico 9. Sem informação	-Histórico familiar de câncer, os parentes consanguíneos, <input type="checkbox"/> ascendentes ou colaterais até a segunda geração (os pais, os irmãos, os avós paternos e <input type="checkbox"/> maternos e os tios).
Uso De Tabaco	Nominal	1. Nunca 2. Ex-consumidor 3. Sim 4. Não avaliado 8. Não se aplica	0. Não 1. Sim 9. Sem informação	-História de tabagismo prévio ou atual em folha de anamnese e exame físico, na avaliação social, <input type="checkbox"/> folhas de evolução ou nas folhas de exames especializados.

Quadro 2. Variáveis independentes e dependente coletadas do IRHC.

(continua)

VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	(RE)CATEGORIZAÇÃO	DEFINIÇÕES
		9. Sem informação	

Quadro 2. Variáveis independentes e dependente coletadas do IRHC.

(continuação)

VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	(RE)CATEGORIZAÇÃO	DEFINIÇÕES
Uso De Álcool	Nominal	0. Abstêmio 1. Consome álcool 9. Sem informação	-História de consumo de álcool em folha de anamnese e exame físico, na avaliação social, folhas de evolução ou nas folhas de exames especializados.
VARIÁVEIS LIGADAS AO TUMOR			
Estadiamento	Ordinal	1. Estádio IA, IB e IC 2. Estádios IIA, IIB e IIC 3. Estádios IIIA, IIIB e IIIC 4. Estádios IVA e IVB 0. I 1. II 2. III 3. IV 9. Sem informação	-TNM patológico correlacionado com a classificação da FIGO em vigência no período de 2005 a 2015 – Sistemas de 1988-1991 e de 2014
VARIÁVEIS DE ACESSO AOS SERVIÇOS DE SAÚDE			
Origem do encaminhamento	Nominal	1. SUS 2. Não SUS 3. Conta própria 8. Não se aplica 9. Sem informação 0. SUS 1. Não SUS 2. Conta própria 9. Sem informação	-Avalia a origem dos pacientes e funcionamento do sistema de referência composto pela rede primária e secundária de atendimento ao paciente com câncer
Local de tratamento*	Nominal	Sete dígitos correspondentes ao cadastro do hospital no SUS pelo SisRHC 0. INCA 1. Cidade do Rio (não-INCA) 2. Interior	-Não é uma variável da ficha de coleta; -SisRHC- CNES -Chave de identificação do paciente no âmbito do RHC e vinculação ao hospital de origem

Quadro 2. Variáveis independentes e dependente coletadas do IRHC.

(continuação)

VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	(RE)CATEGORIZAÇÃO		DEFINIÇÕES
Diagnóstico e tratamento anteriores	Nominal	1. Sem diag. /Sem trat. 2. Com diag. /Sem trat. 3. Com diag. /Com trat. 4. Outros	0. Sem diagnóstico e sem tratamento 1. Com diagnóstico e sem tratamento 2. Com diagnóstico e com tratamento	-A informação deve ser colhida da história clínica, das folhas de evolução ou de laudos médicos anexados ao prontuário. -A existência dessa informação no prontuário é um indicativo da qualidade das informações do prontuário.
VARIÁVEIS INDEPENDENTES DE CONTEXTO				
<i>VARIÁVEIS DE RECURSOS HUMANOS E ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE</i>				
Densidade de clínicos gerais	Contínua	Faixa de 13 a 79 clínicos gerais a cada 100.000 habitantes	0. 13-35 1. >35-56 2. >56-79	-Razões anuais entre número médio de clínicos gerais cadastrados no CNES e a população geral da UF por ano, multiplicada por 100.000 e dividido em tercís.
Densidade de cirurgiões gerais	Contínua	Faixa de 0 a 24 cirurgiões gerais a cada 100.000 habitantes	0. 0-3,7 1. >3,7-5,2 2. >5,2-24,0	-Razões anuais entre número médio de cirurgiões gerais cadastrados no CNES e a população geral da UF por ano, multiplicada por 100.000 e dividido em tercís.
Densidade de ginecologistas	Contínua	Faixa entre 2 e 52 ginecologistas a cada 100.000 mulheres	0. 2-13,15 1. ≥13,22-17,74 2. >17,87-52,00	-Razões anuais entre número médio de ginecologistas cadastrados no CNES e a população feminina da UF por ano, multiplicada por 100.000 e dividido em tercís.
Densidade de oncologistas clínicos	Contínua	Faixa entre 0 e 48 oncologistas clínicos a cada 1.000.000 habitantes	0. 0-12,9 1. ≥13-24,4 2. >24,4-48	-Razões anuais entre número médio de oncologistas clínicos cadastrados no CNES e a população geral da UF por ano, multiplicada por 1.000.000 e dividido em tercís.
Densidade de cirurgiões oncológicos	Contínua	Faixa entre 0 e 1,38 cirurgiões oncológicos a cada 1.000.000 habitantes	0. 0-0,048 1. ≥0,049-0,24 2. >0,24-1,38	-Razões anuais entre número médio de cirurgiões oncológicos cadastrados no CNES e a população geral da UF por ano, multiplicada por 1.000.000 e dividido em tercís.
Densidade de UNACON-CACON	Contínua	Faixa de 0 a 4 estabelecimentos cadastrados no DATASUS para tratamento oncológico a cada 1.000.000 habitantes	0. 0-1,25 1. >1,25-2,31 2. >2,31-4,00	-Razões anuais entre número médio de estabelecimentos de saúde para atendimento oncológico cadastrados no CNES e a população geral da UF por ano, multiplicada por 1.000.000 e dividido em tercís.

Quadro 2. Variáveis independentes e dependente coletadas do IRHC.**(continuação)**

VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	(RE)CATEGORIZAÇÃO		DEFINIÇÕES
IDH	Contínua	Faixa de IDH variou de 0,631 a 0,847 pelas UF	0. 0,631-0,722 1. 0,723-0,773 2. 0,774-0,847	-Compilação dos IDH no período de 2009 a 2018, por UF, obtidas do Atlas de Desenvolvimento Humano do Brasil
Índice de Gini	Contínua	Faixa de índice de Gini variou de 0,408 a 0,601 pelas UF	0. 0,408-0,492 1. 0,493-0,526 2. 0,53-0,601	- Compilação dos Índice de Gini no período de 2009 a 2018, por UF, obtidas do Atlas de Desenvolvimento Humano do Brasil
Localização geográfica do tratamento	Nominal	Codificação dos municípios feitas pelo censo do IBGE em 2010	0. Interior 1. Capital	-Obtenção dos códigos das 25 capitais pelo IBGE e classificadas como “Capital”. Os demais municípios foram agrupados como “Interior”, como um indicador de ruralidade.

Quadro 2. Variáveis independentes e dependente coletadas do IRHC.**(conclusão)**

VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	(RE)CATEGORIZAÇÃO		DEFINIÇÕES
VARIÁVEIS DEPENDENTES COLETADAS DO IRHC				
Tipo de tratamento	Nominal	1. Nenhum 2. Cirurgia 3. Radioterapia 4. Quimioterapia 5. Hormonioterapia 6. Transplante de medula óssea 7. Imunoterapia 8. Outras 9. Sem informação	0. Recebeu cirurgia 1. Não recebeu cirurgia	-Trata do conjunto de procedimentos que compõe o primeiro tratamento do paciente no hospital. -Os cadastros estão em sequência cronológica, possibilitando a repetição de uma mesma modalidade de terapêutica, aplicável inclusive ao tratamento de metástases. -Definição para categoria “Recebeu Cirurgia”: qualquer sequência que contivesse o código [2] -Definição para categoria “Não recebeu cirurgia”: qualquer sequência sem o código [2]

*Variável “local de tratamento”: utilizada para análise do estado do Rio de Janeiro. Fonte: elaboração própria, 2023

5.2.5 Análise Estatística

O primeiro passo da análise estatística foi descrever as características da população de estudo, por meio de um sumário de medidas e tabulação. Os dados faltantes foram analisados para verificação da utilidade de inclusão da variável no estudo.

A extração de dados foi feita em 3 bancos de dados diferentes para o período de 2009 a 2018. As características sociodemográficas, de estilo de vida e clínicas foram obtidas no Integrador do Registro Hospitalar de Câncer, centralizado e divulgado pelo Instituto Nacional do Câncer. As densidades médicas ligadas direta ou indiretamente ao diagnóstico e/ou tratamento do câncer de ovário (CID C56), assim como a taxa de UNACON-CACON foram recuperadas do DATASUS na aba CNES (Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde). O PNUD-IBGE, por sua vez, forneceu dados sobre as variáveis de contexto socioeconômico, como o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e do Índice de Gini e a localização geográfica, dividido entre “interior” e “capital”.

O exame simultâneo de dois níveis de dados foi possível pelas análises multiníveis, hierárquicas ou de efeitos mistos. Assim, as pacientes constantes do IRHC (nível I) foram agrupadas ou organizadas por unidades da federação (nível II). Os riscos e as disparidades do câncer epitelial de ovário sofrem a influência das características individuais como raça/etnia e idade. No entanto, as características do contexto também exercem um efeito sobre as pacientes. MacIntyre e colegas (2002) definiram contexto como estruturas de oportunidade no ambiente físico e social local. As características físicas de uma área (por exemplo, qualidade da água e do ar), ambiente construído (por exemplo, calçadas, instalações recreativas) e serviços de saúde disponíveis/acessíveis compreendem o ambiente físico. O ambiente social engloba condições socioeconômicas, oportunidades ocupacionais, interações sociais e recursos, e outros atributos relacionados à saúde dos lugares onde as pessoas vivem e trabalham.

As variáveis de contexto neste estudo se referiram a características de grupo e área, como densidade médica e de estabelecimentos oncológicos até índice de Gini e IDH, além da ruralidade. Neste estudo, o nível de interiorização foi assumido como um aspecto da unidade federativa que poderia influenciar o não-recebimento de cirurgia em mulheres com CEO.

A modelagem multinível pressupõe a não independência das observações dentro de grupos (por exemplo, geografias), o que permite um cálculo mais preciso dos erros-padrão e, conseqüentemente, reduz a propensão de refutar a hipótese nula quando ela for verdadeira (erros do Tipo I). Além disso, a estrutura hierárquica desses modelos permite que os pesquisadores

avaliem os efeitos das variáveis ao nível individual, variáveis ao nível do grupo (local) e as interações entre os níveis sobre aspectos da saúde.

A verificação de associação entre variável dependente e variáveis independentes foi feita por meio do teste do Qui-quadrado de Pearson. A estratégia de análise múltipla empregou a Regressão de Poisson Multinível, com intercepto aleatório, definido após os resultados do teste de Razão de Verossimilhança (*Likelihood Ratio test*). Portanto, estimou-se a significância estatística pelo teste de máxima verossimilhança, tendo como nível crítico de 5% para os fatores de estudo e 20% para identificação de variáveis de confundimento.

Inicialmente, o modelo vazio, ou seja, apenas com o intercepto aleatório foi analisado. Variáveis do nível individual foram incluídas com intercepto aleatório e a redução na variabilidade do efeito aleatório foi examinada ao se comparar com o modelo anterior. Em sequência, as variáveis do nível contextual foram incluídas na modelagem. As variáveis estatisticamente significativas se mantiveram no modelo, de acordo com o teste de Wald ($\alpha = 0,05$) junto das variáveis com plausibilidade teórica para inclusão no modelo final. Os softwares utilizados foram o Stata 15 e o R versão 4.2.3, com as bibliotecas *tidyverse*, *lattice*, *ggpubr*, *lme4*, *nlme*, *lmeInfo*, *sandwich*, *haven* e *sjPlot*.

Deste modo, o modelo de componentes da variância foi usado como estimativa inicial da contribuição dos grupos, enquanto o modelo do intercepto aleatório permitiu a inclusão de variáveis explanatórias ao nível individual e ao de grupo para explicar a variação na variável dependente “não recebimento de cirurgia”. As interações individuais e cruzadas a multicolinearidade não foram testadas.

5.2.5.1 Importância da Modelagem de Regressão Multinível ou de Modelos Mistos

A análise de dados agrupados hierarquicamente é feita por meio da técnica estatística denominada modelo de regressão multinível. Nesse contexto, agrupam-se observações individuais com base em características comuns em diferentes níveis ou hierarquias. Entretanto, o grau de homogeneidade dentro dos grupos e a compreensão das interações entre variáveis estudadas não podem ser ignoradas, sob risco de conclusões superficiais ou enviesadas (Bono; Cuffaro; Giaimo, 2007). O exame dos grupos e dos indivíduos dentro deles possibilita verificar a variabilidade complexa proveniente desses aninhamentos. Deste modo, a análise da variável de interesse no nível individual, bem como das variáveis independentes em ambos os níveis, revela a influência dos fatores individuais e de grupo nos desfechos.

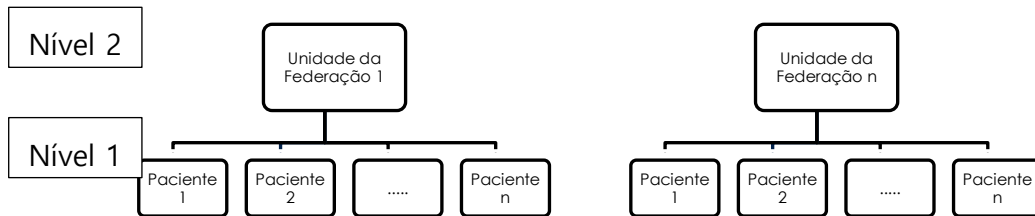
A frequência de inferências equivocadas é menor na incorporação da estrutura hierárquica, representada matematicamente por um sistema de equações de regressão. Assim, os efeitos individuais (intragrupo) e contextuais (entre grupos) são calculados, modelando a estrutura de variância em diferentes níveis e capturando os efeitos de variáveis contextuais (Merlo *et al.*, 2005). Comparado aos modelos tradicionais, a regressão multinível oferece uma estimativa mais precisa dos coeficientes de regressão e corrige os erros-padrão, posto que a variabilidade em diferentes níveis hierárquicos é incluída na modelagem.

A aplicação crescente da análise multinível no campo biomédico busca a compreensão dos efeitos contextuais e da relação com os efeitos individuais. O foco da análise contextual converge para os fatores que afetam os grupos, presentes em fenômenos influenciados pelo ambiente. Os modelos de efeitos mistos combinam os dois efeitos (contextuais e individuais) em um único modelo, em que os efeitos fixos, aplicáveis a todos os grupos e os efeitos aleatórios, com variabilidade entre os grupos, auxiliam na explicação da variável resposta.

Os modelos tradicionais de regressão têm limitações na análise de variáveis contextuais, pois estima uma única variação residual total que é igual para todos os níveis. Além disso, podem incorrer em erros sistemáticos, a exemplo das falácias ecológica e atomística, inferindo, na primeira situação, sobre os fatores ligados à variabilidade entre as unidades de nível inferior com dados das unidades de nível superior e o inverso no segundo caso (Diez Roux, 2002). Por outro lado, em um modelo multinível, a variabilidade se distribui entre os indivíduos dentro e entre os grupos, com detalhamento da variação em diferentes níveis da estrutura, e por isso, menos suscetível a erros de inferência (Boyle; Willms, 2001).

A análise multinível ou hierárquica é efetuada em estudos que contenham diferentes níveis, numerados de forma crescente. Roberts (2004) emprega o exemplo utilizado na saúde em que o nível 1 é composto por pacientes e o nível 2 por hospitais. Analogamente para o estudo atual, o nível 1 permanece composto por pacientes e o nível 2 é representado por unidades maiores, como unidades da federação (Figura-3).

Figura 4. Estrutura de dados para um modelo hierárquico em dois níveis.



Fonte: o próprio, 2023.

5.2.5.2 Componentes do Modelo Misto ou Hierárquico ou de Efeitos Aleatórios:

A incorporação de parâmetros de efeitos fixos e de efeitos aleatórios compreende o que se denomina de modelo misto. Os efeitos fixos (representados por β) são aplicáveis a toda a população ou a todos os grupos observados, enquanto os efeitos aleatórios (representados por u) são específicos para grupos ou unidades individuais, refletindo a variação natural entre essas unidades. Os parâmetros de efeitos fixos (β) capturam as relações médias entre as variáveis independentes e a variável dependente, com efeitos que se aplicam a todas as unidades observadas. Por outro lado, os parâmetros de efeitos aleatórios (u) modelam a variação não-sistemática entre grupos ou unidades individuais.

O modelo misto é uma expansão do modelo linear geral (MLG) que acrescenta a essa estrutura de efeitos fixos do MLG a possibilidade de efeitos aleatórios, tornando-o mais flexível e capaz de lidar com variações não explicadas pelos efeitos fixos. Além disso, devido a presença de correlações entre observações (ou entre unidades) e de variações heterogêneas nos erros, as observações não são independentes e a variância dos erros pode ocorrer entre grupos ou unidades. Assim, proporciona-se uma representação mais realista de muitos cenários.

O modelo misto é especificado como $Y = X\beta + Zv + \varepsilon$, onde Y é o vetor de observações da variável dependente, como medições ou resultados; X é a matriz conhecida dos valores das variáveis independentes; β consiste no vetor de parâmetros de efeitos fixos desconhecidos, com captura da relação média entre as variáveis independentes e a variável dependente. A matriz de planejamento conhecida, que pode conter variáveis contínuas ou classificatórias ("dummy") é representada por Z , enquanto v é o vetor de parâmetros de efeitos

aleatórios desconhecidos e ε é o vetor de erros aleatórios gaussianos independentes e identicamente distribuídos (“*iid*”), que representam a parte não explicada ou “ruído” no modelo.

Os efeitos fixos referem-se a situações em que o interesse é específico aos níveis ou categorias dos fatores incluídos no experimento ou avaliação. Considera-se assim que os níveis ou categorias traduzem todos os valores possíveis dos dados do estudo, sem extrapolar a inferência para além dos valores específicos. Os efeitos aleatórios são necessários ao se empregar níveis ou categorias dos fatores usados em um experimento ou avaliação de uma amostra aleatória de uma população maior de níveis. As inferências sobre a população total de níveis, para além dos valores específicos incluídos em um estudo é possível por meio dos efeitos como aleatórios.

A estimação dos parâmetros e predição dos efeitos aleatórios envolve duas etapas. Na primeira, as estruturas de covariância G (ou dos efeitos aleatórios) e R (ou dos erros) são conhecidas, informando sobre a variabilidade entre grupos (ou UF) e pela variabilidade não explicada encontrada nos dados, determinando os parâmetros de efeitos fixos (β) e dos efeitos aleatórios (v). No segundo momento, os parâmetros não conhecidos nas matrizes G e R são calculados, com captura das estruturas de covariância específicas dos efeitos aleatórios e dos erros. A variabilidade real dos dados depende da estimação dos parâmetros e do ajuste do modelo aos efeitos aleatórios observados.

5.2.5.3 Etapas da Análise Multinível

5.2.5.3.1 Modelo Nulo ou Vazio

Um modelo sem variáveis explicativas é um modelo estatístico simples, ou melhor, que não pretende relacionar a variável dependente com nenhuma outra variável. Utiliza-se como referência na comparação do desempenho de modelos com inclusão das variáveis explicativas e no cálculo do coeficiente de correlação intraclasse (CCI). A equação representativa deste modelo é $Y_{ij} = \gamma_{00} + u_{0j} + e_{ij}$, com γ_{00} sendo o efeito principal de média; u_{0j} representando os desvios de cada contexto de valor médio global e e_{ij} , o erro do nível individual ou um.

Outro atributo do modelo nulo é o fornecimento do valor da *deviance* que, conforme já destacado, é uma medida do grau de ajuste do modelo. Um modelo que não se encontra ajustado aos dados não captura as informações necessárias para descrever o fenômeno estudado.

5.2.5.3.2 Análise do modelo com variáveis fixas no nível inferior ou nível um:

A construção do modelo é baseada em dados coletados no nível mais baixo de observação, significando que as observações são individuais ou pertencem a grupos com uma estrutura hierárquica. Essas variáveis podem ser características específicas dos indivíduos ou dos grupos a que pertencem. Os coeficientes das variáveis adicionadas são fixos e interpretados como a contribuição média da variável explicativa para a variável dependente, mantendo-se todas as outras variáveis constantes. A representação matemática deste modelo é $Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{p0}X_{pij} + u_{0j} + e_{ij}$, com γ_{p0} significando o parâmetro do nível e X_{pij} é uma variável explicativa do nível um.

O acréscimo de variáveis explicativas melhora a capacidade de explicação do modelo, pois a associação é direta entre o número de fatores e a influência na resposta. A identificação das variáveis com maior contribuição na variação da resposta é realizada pela estatística de *deviance*. Na prática, a *deviance* é uma medida da diferença entre a log-verossimilhança (*loglikelihood*) do modelo ajustado e a log-verossimilhança do modelo nulo.

5.2.5.3.3 Avaliação dos coeficientes de regressão das variáveis explicativas

Quando o efeito da variável explicativa é o mesmo em todos os grupos, os coeficientes de regressão são fixos. Por outro lado, na ocorrência de variação no efeito da variável explicativa entre os grupos, os coeficientes são tratados como aleatórios. A determinação da significância dos coeficientes é geralmente testada por meio dos testes t ou Z, e seus respectivos valores de *p*. A equação $Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{p0}X_{pij} + u_{pj}X_{pij} + u_{0j} + e_{ij}$ é o modelo com efeito de média Y_{ij} . A contribuição aleatória da variável explicativa do nível 1 é representado pelo termo $u_{pj}X_{pij}$.

5.2.5.3.4 Inclusão das variáveis do nível superior ou nível dois:

Neste momento, o modelo recebe as variáveis explicativas relacionadas ao nível mais elevado (Z_{qj}) que são específicas para cada grupo ou contexto. Essas variáveis de nível superior permitem que se explique a variação existente entre os grupos em relação à variável dependente (Y_{ij}) e se expressa como $Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{p0}X_{pij} + \gamma_{0q}Z_{qj} + u_{pj}X_{pij} + u_{0j} + e_{ij}$, com γ_{0q} , Z_{qj} e u_{pj} representando o parâmetro fixo de nível superior; a variável explicativa do nível superior e o coeficiente aleatório referente a variável do nível 1, respectivamente.

Os parâmetros γ_{p0} e γ_{0q} são fixos e representam, por sua vez, os coeficientes de regressão das variáveis explicativas dos níveis inferior (X_{pij}) e superior (Z_{qj}). Os coeficientes medem o efeito médio das variáveis explicativas nos níveis inferior e superior sobre a variável dependente, assumindo que os efeitos sejam constantes para todos os grupos.

5.2.5.4.5 Interações entre variáveis independentes

Uma interação é a combinação entre duas ou mais variáveis explicativas em um modelo. Nesse caso, as interações entre variáveis explicativas do nível de um grupo (Z_{qj}), e variáveis explicativas do nível individual (X_{pij}) são adicionadas, capturando o efeito de uma variável dependente do valor de outra variável, em uma estrutura hierárquica dos dados. A prioridade é selecionar as combinações mais relevantes ou teoricamente plausíveis na explicação da variação da variável dependente (Y_{ij}).

Assim, o modelo final é construído incluindo as interações selecionadas, garantindo que as suposições da técnica estatística sejam atendidas. A equação do modelo final é expressa por $Y_{ij} = \gamma_{00} + \gamma_{p0}X_{pij} + \gamma_{0q}Z_{qj} + \gamma_{pq}Z_{qj}X_{pij} + u_{pj}X_{pij} + u_{0j} + e_{ij}$, com as variáveis explicativas dos níveis inferior (X_{pij}) e superior (Z_{qj}), além das interações $Z_{qj}X_{pij}$ e o parâmetro γ_{pq} , que representa o coeficientes fixo da interação.

5.2.5.4 Modelagem de Regressão de Poisson Multinível (MPMN)

O modelo de regressão de Poisson multinível (MPMN) é frequentemente utilizado para modelar dados de contagem ou taxas dentro de estruturas de regressão não-lineares. No caso desse estudo, estabeleceu-se que a razão de prevalência para desfechos binomiais pode ser calculada a partir do Modelo de Poisson segundo Bastos e colaboradores (2015). As variações basais são grandes e comprometem significativamente os resultados de testes estatísticos, tornando o MPMN o mais aplicável nessas situações.

Esta variabilidade acentuada introduz viés no processo de teste, mesmo que o teste de qualidade de ajuste (*goodness-of-fit*) pelo valor do R ao quadrado sugira uma explicação adequada do modelo para variável dependente. Deste modo, os vieses partem da heterocedasticidade e de erros correlacionados dos dados.

O modelo de Poisson no nível inferior é expresso por $\log \mu_{ij} = \beta_{0j} + \beta_1 X_{1.1j} + \beta_2 X_{2.2j}$, enquanto no nível superior consiste em substituir β_{0j} por $\gamma_{00} + \gamma_{0i} X_{2.j} + u_{0j}$. A

equação final do modelo misto de Poisson é dado por $\log\mu_{ij} = \beta_{0j} + \beta_1X_{1.1j} + \beta_2X_{2.2j}$ ou $\gamma_{00} + \gamma_{0i}X_{2.j} + u_{0j} + \beta_1X_{1.1j} + \beta_2X_{2.2j}$ ou $\gamma_{00} + \gamma_{0i}X_{1.j} + \gamma_{0i}X_{2.j} + \beta_1X_{1.1j} + \beta_2X_{2.2j} + u_{0j}$, com $i = \text{pacientes } 1, 2, 3, \dots, nj$ e j igual às unidades da federação $1, 2, 3, \dots, m$.

5.2.5.4.1 Estimação de Parâmetros por Mínimos Quadrados Generalizados Iterativos (IGLS)

O método dos Mínimos Quadrados Generalizados Iterativos (MQGI) calcula parâmetros em modelos de regressão multiníveis. Especificamente, o MQGI é indicado em modelos que possuem heterocedasticidade e correlação entre os erros, o que viola os pressupostos de MQO. O método envolve repetidas iterações na estimação dos parâmetros e durante cada iteração, atualizam-se os pesos pelas estimativas anteriores dos parâmetros, considerando as estruturas hierárquicas dos dados ou a de correlação dos erros (del Pino, 1989).

5.2.5.4.2 Exploração dos Dados e Comparação de Modelos

A detecção das interações entre variáveis independentes em diferentes níveis é realizada pela exploração de dados utilizada na seleção de modelos. O emprego dos testes de regressão de linhas diferentes para a reta de alinhamento determina a interação entre diferentes níveis. Uma reta de alinhamento na análise estatística representa a relação esperada entre variáveis quando não há interação ou efeito, servindo como ponto de referência para comparar relações reais e desvios da linha esperada, indicando a presença de uma interação ou outra relação entre as variáveis.

A regressão de Poisson multinível pode ser usada na verificação de modelos apropriados aos casos de não recebimento de cirurgia. A diferença de *deviance* testa a hipótese de que H_0 é um modelo de regressão de Poisson multinível adequado com o coeficiente aleatório e H_1 representa o modelo de Poisson multinível adequado na presença do intercepto aleatório. Assim, diferença da estatística de *deviance* pode ser escrita como $diff = D_1 - D_2$, com o valor de diferença seguindo uma distribuição Qui-Quadrado com graus de liberdade $k = p_1 - p_2$, e p_i representa o número de parâmetros do modelo ao i -ésimo.

5.2.5.4.3 Testagem de Hipótese dos parâmetros:

O teste de Wald avalia a significância de parâmetros em cada nível parcial da regressão de Poisson. A hipótese seria H_0 com β_i igual a zero, com $i = 1, 2, \dots, p$ e a H_1 em que β_i representa os parâmetros com significância estatística e o p significa o número de variáveis

preditoras. A estatística do teste de Wald pode ser expressa como $W_i = \frac{\hat{\beta}_i}{\hat{\sigma}_{\beta_i}}$, com $\hat{\beta}_i$ igual ao estimador de β_i , $\hat{\sigma}_{\beta_i}$ representando a estimativa do erro padrão de $\hat{\beta}_i$ e $W_i \sim t_{\alpha, n-2}$, com nível de significância α . Portanto, as variáveis independentes (X_i) correspondentes ao parâmetro β_i têm efeitos significativos na variável de resposta (Y) caso o valor de $p \leq \alpha$.

5.2.5.4.4 *Qualidade do Ajuste do Modelo de Regressão de Poisson Multinível*

A razão do log da verossimilhança ou das estatísticas de *deviance* se destinam a testar H_0 em relação a H_1 com parâmetros adicionais. Assim, o teste de hipótese consiste em um modelo de regressão de Poisson multinível adequado sem variável preditora (H_0) ou um modelo de regressão de Poisson multinível adequado com a variável preditora ou (H_1). A estatística deviance é expressa por $D = -2 \log \left(\frac{\lambda_0}{\lambda_1} \right)$.

5.2.5.4.5 *Coefficiente de Partição da Variância (CPV) e Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI)*

O cálculo e interpretação do CPV em modelos de regressão linear multinível com resultados contínuos são mais fáceis do que quando as respostas são discretas. Neste caso, os modelos dos componentes da variância (individuais e de grupo) têm escalas diferentes, sendo discreta para a variável resposta e linear para a variável preditora. Além disso, os componentes de variância dependem das covariáveis, o que resulta em mais de um CPV para modelos com resultados discretos (Merlo *et al.*, 2005).

Do ponto de vista epidemiológico, outra característica útil é a correlação intraclasse (CCI), que traduz a correlação entre dois indivíduos dentro do mesmo agrupamento. Em modelos não-normais, os valores das covariáveis dos dois sujeitos são necessários para o cálculo do CCI. Contudo, na igualdade desses valores, o CCI coincide com o CPV em um modelo de 2 níveis (Larsen; Merlo, 2005).

6. ASPECTOS ÉTICOS

A avaliação de um Comitê de Ética em Pesquisa não foi necessária para este estudo, de acordo com a Resolução 580/2018, pois os dados secundários utilizados estavam disponíveis em sistemas de informações em saúde, publicamente acessíveis, e não foi possível identificar os indivíduos.

7. RESULTADOS

7.1 ESTADO DO RIO DE JANEIRO

De um total de 2748 pacientes diagnosticadas com câncer de ovário (C56) de 1º de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2015, 1.182 pacientes foram incluídas no estudo. A média de idade foi de 56,7 anos (desvio padrão ou DP $\pm 13,0$ anos). O número de mulheres com câncer epitelial de ovário (CEO) que não receberam cirurgia em nenhum momento de sua trajetória terapêutica foi de 400 (34%).

Na análise descritiva das características das pacientes incluídas no estudo, verificou-se o predomínio estatisticamente significativo de mulheres submetidas a cirurgia em todas as categorias de consumo de álcool, tabagismo e estadiamento (exceto o estágio IV, com 56% das mulheres não-operadas). As mulheres encaminhadas pelo SUS teve a maior parte não submetida a cirurgia (55%), em oposição àquelas provenientes da rede não-SUS e por conta própria, com 36% e 28% de não recebimento de cirurgia. Os estratos de locais de tratamento também mostraram superioridade na frequência de mulheres que receberam cirurgia, o mesmo ocorrendo nas categorias de diagnóstico e tratamento prévios.

Tabela 1. Características das pacientes com câncer epitelial de ovário do Integrador do Registro Hospitalar de Câncer no Rio de Janeiro, Brasil, 2005-2015, segundo a recepção de cirurgia.

Variáveis	Cirurgia n=782 (66)	Não Recebeu Cirurgia n=400 (34)	valor de p**
(continua)			
Raça			
Branca	451 (65)	239 (35)	0,77
Não Branca	316 (67)	153 (33)	
Sem informação	15 (65)	8 (35)	
Idade			
18 a <40	78 (70)	33 (30)	0,75
≥40 e <50	148 (66)	77 (34)	
≥50 e <60	245 (67)	118 (33)	
≥60 e <70	178 (65)	96 (35)	
≥70	133 (64)	76 (36)	
Escolaridade			
Sem Instrução	29 (63)	17 (37)	0,54
Fundamental	440 (67)	217 (33)	
Médio	155 (63)	90 (37)	
Superior	63 (63)	37 (37)	
Sem informação	95 (71)	39 (29)	
História Familiar			
Com histórico	319 (63)	189 (37)	0,07
Sem histórico	361 (72)	142 (28)	
Sem informação	102 (60)	69 (40)	
Situação Conjugal			
Sem Companheiro	430 (67)	208 (33)	0,59
Com Companheiro	329 (65)	178 (35)	
Sem informação	23 (62)	14 (38)	
Consumo de álcool			
Abstêmio	628 (68)	290 (32)	<0,001*
Consome álcool	63 (72)	25 (28)	
Sem informação	91 (52)	85 (48)	
Tabagismo			
Não	463 (68)	216 (32)	<0,001*
Sim	241 (69)	108 (31)	
Sem informação	79 (51)	76 (49)	
Estádio			
I	168 (83)	35 (17)	<0,001*
II	33 (63)	19 (37)	
III	280 (66)	146 (34)	
IV	97 (44)	125 (56)	
Sem informação	204 (34)	400 (66)	
Origem do encaminhamento			
SUS	197 (45)	239 (55)	0,034*
Não-SUS	535 (64)	73 (36)	
Conta própria	33 (72)	13 (28)	
Sem informação	17 (68)	8 (32)	
Local de tratamento			
INCA	542 (67)	270 (33)	<0,001*
Cidade do Rio (não-INCA)	158 (78)	45 (22)	
Interior	82 (49)	85 (51)	

Tabela 1. Características das pacientes com câncer epitelial de ovário do Integrador do Registro Hospitalar de Câncer no Rio de Janeiro, Brasil, 2005-2015, segundo a recepção de cirurgia.

Variáveis	(conclusão)		
	Cirurgia n=782 (66)	Não Recebeu Cirurgia n=400 (34)	valor de p**
Diagnóstico e Tratamento Anterior			
Sem diagnóstico e sem tratamento	512 (77)	150 (23)	<0,001*
Com diagnóstico e sem tratamento	171 (57)	127 (43)	
Com diagnóstico e com tratamento	99 (45)	123 (55)	

Nota: *valor de $p \leq 0.05$; **teste do Qui-quadrado

Na análise de regressão simples (Tabela 2), raça/cor da pele e nível educacional (como indicador do *status* socioeconômico) não apresentaram associação estatisticamente significativa com a não realização de cirurgia para câncer de ovário. No entanto, os pacientes encaminhados pela rede SUS tiveram uma prevalência 35% maior para não recebimento de cirurgia do que os casos encaminhados pela rede "não-SUS" (IC95% 1,08-1,67). No grupo de mulheres com CEO não abordadas cirurgicamente identificadas no IHCR, os casos em estádios mais avançados (em comparação com o estágio I) apresentaram proporções maiores de não realização de cirurgia. A razão de prevalência para o estágio II foi de 2,12 (IC95% 1,33-3,38), em comparação com 1,99 (IC95% 1,43-2,76) e 3,25 (IC95% 2,35-4,50) para os estádios III e IV, respectivamente.

A prevalência de não realização de cirurgia em mulheres atendidas em hospitais de áreas fora da capital da UF do Rio de Janeiro foi 1,53 vezes a de mulheres atendidas no INCA, enquanto o oposto foi observado nas mulheres tratadas na rede oncológica da capital "não-INCA", com uma prevalência 33% menor (RP 0,67; IC95% 0,51-0,89) (Tabela 2). Por fim, as pacientes com diagnóstico prévio, mas sem tratamento, apresentaram uma prevalência 88% maior de realização de cirurgia em relação às pacientes sem diagnóstico e tratamento prévios, e essa prevalência foi ainda maior nas mulheres com diagnóstico prévio e tratamento (RP 2,46; IC 95% 2,03-2,93). A análise de sensibilidade, após a exclusão dos casos de estágio IV, mostrou que apenas a fonte de encaminhamento foi estatisticamente significativa no modelo múltiplo e, em comparação com o modelo original, não houve melhora no poder explicativo do modelo (dados não mostrados).

Na análise de regressão múltipla (Tabela 2), após o controle de variáveis sociodemográficas, clínicas e do sistema de saúde, houve uma proporção superior de não recebimento de cirurgia em mulheres da rede SUS, com um RP de 1,39 (IC95% 1,13-1,70), o que também ocorreu com as mulheres que buscaram assistência por conta própria (RP 1,52; IC 95% 1,05-2,95) em comparação com aquelas da rede "não-SUS". Todos os estádios, em relação

ao estágio I, apresentaram prevalência superiores para ausência de cirurgia no tratamento de CEO (estádio II com $RP = 2,20$, $IC95\% 1,48-3,29$; estágio III com $RP = 2,44$, $IC95\% 1,81-3,30$ e estágio IV com $RP = 3,88$, $IC 95\% 2,85-5,27$). Os casos registrados em CACONs e UNACONs de áreas fora da capital mantiveram significância estatística, com 1,22 vezes a prevalência ($IC95\% 1,02-1,47$) de não realização de cirurgia versus a prevalência de mulheres com CEO do INCA. Ao registrar os casos de câncer de ovário nos registros hospitalares de câncer, as modalidades não-cirúrgicas também foram mais prevalentes em pacientes com CEO que tiveram diagnóstico prévio, mas ainda sem tratamento ($RP = 1,70$; $IC 95\% 1,41-2,06$) e naqueles que já haviam sido diagnosticados e tratados ($RP = 2,86$; $IC95\% 2,38-3,44$) em comparação com a categoria de referência "sem diagnóstico e tratamento prévios".

Tabela 2. Regressão de Poisson simples e múltipla para não-recebimento de cirurgia em câncer de ovário entre 2005 e 2015 no estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Variáveis	Não Recebeu Cirurgia n (%)	Modelo Simples			Modelo Múltiplo		
		RP	IC 95%	valor de p**	RP	IC 95%	valor de p**
(continua)							
Raça							
Branca	239 (35)	1,00		0,77	-	-	
Não Branca	153 (33)	0,94	0,80-1,11		-	-	
Sem informação	8 (35)	1,46	0,57-1,77		-	-	
Faixa etária							
18 a <40	33 (30)	1,00		0,76	1,00		0,65
≥40 e <50	77 (34)	1,15	0,82-1,61		1,13	0,83-1,53	
≥50 e <60	118 (32)	1,09	0,79-1,51		1,13	0,84-1,52	
≥60 e <70	96 (35)	1,18	0,84-1,64		1,21	0,90-1,63	
≥70	76 (36)	1,22	0,87-1,71		1,30	0,95-1,77	
Escolaridade							
Sem Instrução	17 (37)	1,00		0,55	-	-	
Fundamental	217 (33)	0,89	0,60-1,32		-	-	
Médio	90 (37)	0,99	0,66-1,55		-	-	
Superior	37 (37)	1,00	0,63-1,58		-	-	
Sem informação	39 (29)	0,79	0,50-1,25		-	-	
História Familiar							
Com histórico	189 (37)	1,00		0,07	-	-	
Sem histórico	142 (28)	1,12	0,93-1,33		-	-	
Sem informação	69 (40)	1,31	0,02-1,04		-	-	
Situação Conjugal							
Sem Companheiro	208 (33)	1,00		0,58	-	-	
Com Companheiro	178 (35)	1,08	0,91-1,27		-	-	
Sem informação	14 (38)	1,42	0,76-1,78		-	-	
Consumo de álcool							
Abstêmio	290 (32)	1,00		<0,001*	-	-	
Consome álcool	25 (28)	0,90	0,64-1,27		-	-	
Sem informação	85 (48)	1,53	1,28-1,83		-	-	
Tabagismo							
Não	216 (32)	1,00		<0,001*	-	-	
Sim	108 (31)	0,97	0,80-1,18		-	-	
Sem informação	76 (50)	1,55	1,28-1,88		-	-	

Tabela 2. Regressão de Poisson simples e múltipla para não-recebimento de cirurgia em câncer de ovário entre 2005 e 2015 no estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Variáveis	Não Recebeu Cirurgia n (%)	Modelo Simples			Modelo Múltiplo		
		RP	IC 95%	valor de p**	RP	IC 95%	valor de p**
(conclusão)							
Estádio							
I	35 (17)	1,00		<0,001*	1,00		<0,001*
II	19 (36)	2,12	1,33-3,38		2,20	1,48-3,29	
III	146 (34)	1,99	1,43-2,76		2,44	1,81-3,30	
IV	125 (56)	3,25	2,35-4,50		3,88	2,85-5,27	
Sem informação	400 (34)	1,57	1,10-2,25		1,83	1,02-1,47	
Origem							
SUS	239 (55)	1,00		0,045*	1,00		0,006*
Não-SUS	73 (36)	1,35	1,08-1,67		1,39	1,13-1,70	
Conta própria	13 (28)	1,04	0,63-1,72		1,52	1,05-2,95	
Sem informação	8 (32)	1,18	0,65-2,17		1,11	0,58-1,99	
Local de tratamento							
INCA	270 (33)	1,00		<0,001*	1,00		0,008*
Cidade do Rio (não-INCA)	45 (22)	0,67	0,51-0,89		0,76	0,56-1,03	
Interior	85 (51)	1,53	1,28-1,83		1,22	1,02-1,47	
Diagnóstico e Tratamento Anterior							
Sem diagnóstico e sem tratamento	150 (23)	1,00		<0,001*	1,00		<0,001*
Com diagnóstico e sem tratamento	127 (43)	1,88	1,55-2,28		1,70	1,41-2,06	
Com diagnóstico e com tratamento	123 (55)	2,46	2,03-2,93		2,86	2,38-3,44	

Abreviações: RP = razão de prevalência; * significância a 0.05; **Teste de Wald; - : sem significância estatística.

7.2 BRASIL

Entre 2009 e 2018, 18.170 casos de câncer de ovário foram registrados pelo RHC em mulheres de 18 anos ou mais no Brasil. De acordo com os critérios de elegibilidade, 5.173 foram incluídas na análise, abrangendo todas as unidades da federação, exceto São Paulo e Goiás. O número de mulheres que não receberam cirurgia foi de 1.650, o que corresponde a 31,9% da população de estudo.

A proporção de mulheres com CEO brancas e não-brancas não submetidas à cirurgia foi estatisticamente inferior àquelas que receberam cirurgia (33,6% e 28,1%, respectivamente, com valor de $p \leq 0,001$). As diferenças permaneceram com significância estatística (valor de $p \leq 0,001$) pelas categorias de idade, sendo a maior frequência sem receber cirurgia a de 70 anos ou mais, com 39,16%. Os demais estratos de escolaridade, tabagismo, consumo de álcool e situação conjugal também mantiveram o padrão percentual, próximos de 30% para o não-recebimento de cirurgia e com significância estatística (valor de $p \leq 0,001$).

Em relação ao estadiamento, o estágio I teve a menor frequência de pacientes não operadas na comparação às operadas, com 21%. As mulheres classificadas como estágio III, por outro lado, apresentaram a maior proporção de não-recebimento de cirurgia, com 37,3%. A origem do encaminhamento, com os casos na categoria “Não-SUS” não submetidas a cirurgia alcançou o patamar de 35,8%, enquanto foi de apenas 10,7% para as pacientes que acessaram o serviço de saúde por conta própria. Finalmente, as mulheres diagnosticadas e tratadas anteriormente para CEO tiveram a maior proporção dentre as não operadas, com 72,5%, contra 46,5% daquelas com diagnóstico prévio somente e 15,5% do grupo sem diagnóstico e tratamento ao ingressar em uma unidade do RHC.

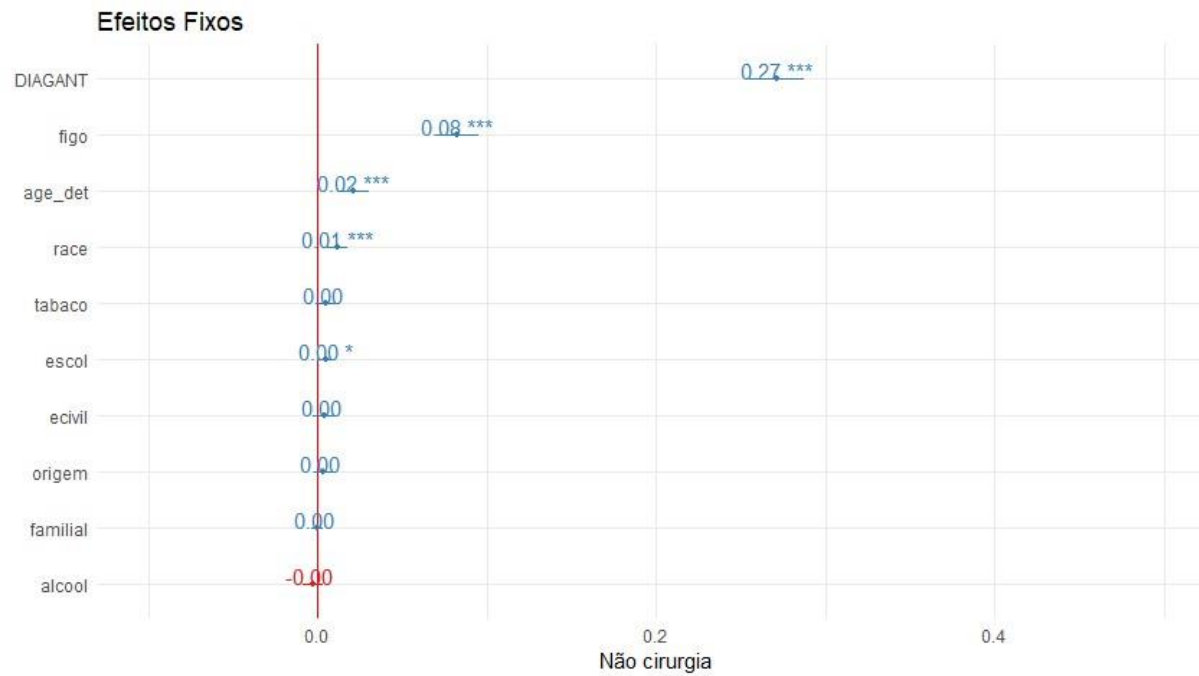
As variáveis de oferta de recursos humanos envolvidas indireta ou diretamente no cuidado de mulheres com CEO mostrou significância estatística (valor de $p \leq 0,05$) para uma frequência menor de não operadas em todos os tercis das taxas de clínicos gerais, cirurgias gerais, oncologistas clínicos e CACONS/UNACONS. Entretanto, a oferta de ginecologistas e cirurgias oncológicas pelos diferentes tercis não evidenciou percentuais estatisticamente diferentes entre as categorias de não-recebimento e de recebimento de cirurgia em CEO.

Os níveis de IDH e do índice de Gini evidenciaram, nos respectivos estratos, uma continuidade do padrão para o não-recebimento de citorredução em valores inferiores ao do recebimento, em torno de 30 a 35%, com valores de $p \leq 0,001$. Pela localização do tratamento,

37,6% das mulheres com CEO tratadas fora das capitais das UF's do país e 27,8% das pacientes cuidadas nas capitais não foram submetidas a cirurgia.

Na análise pelas unidades da federação, a menor frequência relativa de não realização de cirurgia foram Sergipe, com 0,08% e Roraima, com 0,10%. Em oposição, Minas Gerais foi o estado no qual o não-recebimento de cirurgias ofertadas às pacientes foi maior, com 17,03%, seguido do Paraná e Rio de Janeiro com 11,50% e 11,31%. Dentre as variáveis do nível individual, os coeficientes de raça/cor da pele (0,08), estadiamento (0,30) e diagnóstico com tratamento anteriores (0,78) foram estatisticamente significativos, com valor de $p \leq 0,05$ pelo modelo multinível de Poisson (Figura 5). Além disso, o *deviance* nulo foi de 3770,8 e o *deviance* residual foi para 3014,0, o que mostra um melhor ajuste do modelo com acréscimo das variáveis.

Figura 5: Gráfico de dispersão dos efeitos fixos e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) do Modelo Hierárquico com as variáveis individuais



Fonte: Elaborado pelo próprio, 2023

A prevalência e as razões de prevalência (RP) não-ajustadas para o não-recebimento de cirurgia em CEO são apresentadas na Tabela 3, obtidas pelo modelo de regressão de Poisson simples. As associações estatisticamente significativas foram observadas entre o não recebimento de cirurgia e todas as variáveis individuais ligadas a fatores sociodemográficos (faixa etária, raça/cor da pele, escolaridade, situação conjugal), estilo de vida (consumo de álcool e tabagismo), biológicos (história familiar de câncer e estadiamento) e de acesso a serviços de saúde (origem do encaminhamento e situação de diagnóstico e tratamento anteriores). Observou-se associações com significância estatística também para variáveis de contexto socioeconômico (IDH e índice de Gini) e quatro de seis indicadores de oferta de serviços de saúde (densidade de clínicos gerais, cirurgiões gerais, oncologistas clínicos e de estabelecimentos credenciados), além da localização do tratamento efetuado.

O modelo de Poisson múltiplo evidenciou que as variáveis sobre situação conjugal, estadiamento, origem do encaminhamento, condição de diagnóstico e tratamento anteriores e localização geográfica do tratamento mantiveram-se estatisticamente significativas.

Tabela 3. Prevalência e Razões de Prevalência Simples e Múltipla pela Análise de Regressão de Poisson para o não recebimento de cirurgia em câncer epitelial de ovário, segundo características individuais e de contexto, entre 2009-2018, no Brasil (exceto Goiás e São Paulo).

(continua)

	n	%	Modelo Simples			Modelo Múltiplo		
			RP	IC (95%)	valor de p**	RP	IC (95%)	valor de p**
Raça								
Branca	820	33,60	1		<0,001*	-	-	
Não-Branca	685	28,10	0,83	0,77-0,91		-	-	
Sem informação	145	50,00	1,46	1,28-1,66		-	-	
Faixa etária								
18 a <40	175	29,31	1		<0,001*	1		0,365
≥40 e <50	320	30,39	1,04	0,89-1,21		1,04	0,91-1,2	
≥50 e <60	459	30,54	1,04	0,9-1,21		1,03	0,91-1,18	
≥60 e <70	398	31,61	1,08	0,93-1,25		1,12	0,97-1,28	
≥70	298	39,16	1,34	1,15-1,56		1,32	1,15-1,52	
Escolaridade								
Sem Instrução	104	27,37	1		<0,001*	-	-	
Fundamental	818	31,21	1,14	0,95-1,36		-	-	
Médio	292	29,14	1,06	0,88-1,29		-	-	
Superior	130	29,41	1,07	0,86-1,34		-	-	
Sem informação	306	42,03	1,54	1,28-1,85		-	-	
História Familiar								
Sem histórico	509	31,56	1		0,001	-	-	
Com histórico	580	29,49	0,93	0,85-1,03		-	-	
Sem informação	561	35,22	1,12	1,01-1,23		-	-	
Situação Conjugal								
Sem Companheiro	795	31,62	1		<0,001*	1		<0,001*
Com Companheiro	745	30,84	0,97	0,9-1,06		0,92	0,86-0,99	
Sem informação	110	45,27	1,43	1,23-1,66		1,22	1,06-1,98	
Consumo de álcool								
Abstêmio	916	29,92	1		<0,001*	-	-	
Consome álcool	188	30,67	1,02	0,9-1,17		-	-	
Sem informação	546	36,45	1,22	1,12-1,33		-	-	

Tabela 3. Prevalência e Razões de Prevalência Simples e Múltipla pela Análise de Regressão de Poisson para o não recebimento de cirurgia em câncer epitelial de ovário, segundo características individuais e de contexto, entre 2009-2018, no Brasil (exceto Goiás e São Paulo). (continuação)

	n	%	Modelo Simples			Modelo Múltiplo		
			RP	IC (95%)	valor de p**	RP	IC (95%)	valor de p**
Tabagismo								
Não	819	30,29	1		<0,001*	-	-	
Sim	363	29,49	0,97	0,88-1,08		-	-	
Sem informação	468	37,80	1,25	1,14-1,36		-	-	
Estádio								
I	302	20,96	1		<0,001*	1		0,03
II	164	29,29	1,40	1,19-1,64		1,34	1,17-1,54	
III	1184	37,33	1,78	1,6-1,99		1,80	1,64-1,98	
Origem								
SUS	1228	31,51	1		<0,001*	1		<0,001*
Não-SUS	238	35,84	1,14	1,02-1,27		1,02	0,93-1,13	
Conta própria	27	10,67	0,34	0,24-0,48		0,62	0,43-0,88	
Sem informação	157	43,73	1,39	1,22-1,57		1,26	1,12-1,42	
Diagnóstico e Tratamento Anterior								
Sem diagnóstico e sem tratamento	467	15,51	1		<0,001*	1		<0,001*
Com diagnóstico e sem tratamento	690	46,53	3,00	2,71-3,31		2,76	2,5-3,05	
Com diagnóstico e com tratamento	493	72,50	4,67	4,25-5,14		4,71	4,28-5,18	
Densidade de Clínico geral†								
13 a 35	502	28,54	1		<0,001*	-	-	
35,1 a 56	553	32,70	1,15	1,04-1,27		-	-	
56,1 a 79	595	34,53	1,21	1,1-1,33		-	-	
Densidade de Cirurgião geral†								
0 a 3,7	578	33,64	1		0,025*	-	-	
3,71 a 5,20	526	29,52	0,88	0,8-0,97		-	-	
5,21 a 24	546	32,64	0,97	0,88-1,07		-	-	
13,22 a 17,74	525	31,19	0,95	0,87-1,05		-	-	
Densidade de Ginecologista††								

Tabela 3. Prevalência e Razões de Prevalência Simples e Múltipla pela Análise de Regressão de Poisson para o não recebimento de cirurgia em câncer epitelial de ovário, segundo características individuais e de contexto, entre 2009-2018, no Brasil (exceto Goiás e São Paulo). (continuação)

	n	%	Modelo Simples			Modelo Múltiplo		
			RP	IC (95%)	valor de p**	RP	IC (95%)	valor de p**
2 a 13,15	575	32,65	1		0,653	-	-	
17,87 a 52	550	31,81	0,97	0,88-1,07		-	-	

Tabela 3. Prevalência e Razões de Prevalência Simples e Múltipla pela Análise de Regressão de Poisson para o não recebimento de cirurgia em câncer epitelial de ovário, segundo características individuais e de contexto, entre 2009-2018, no Brasil (exceto Goiás e São Paulo).

(conclusão)

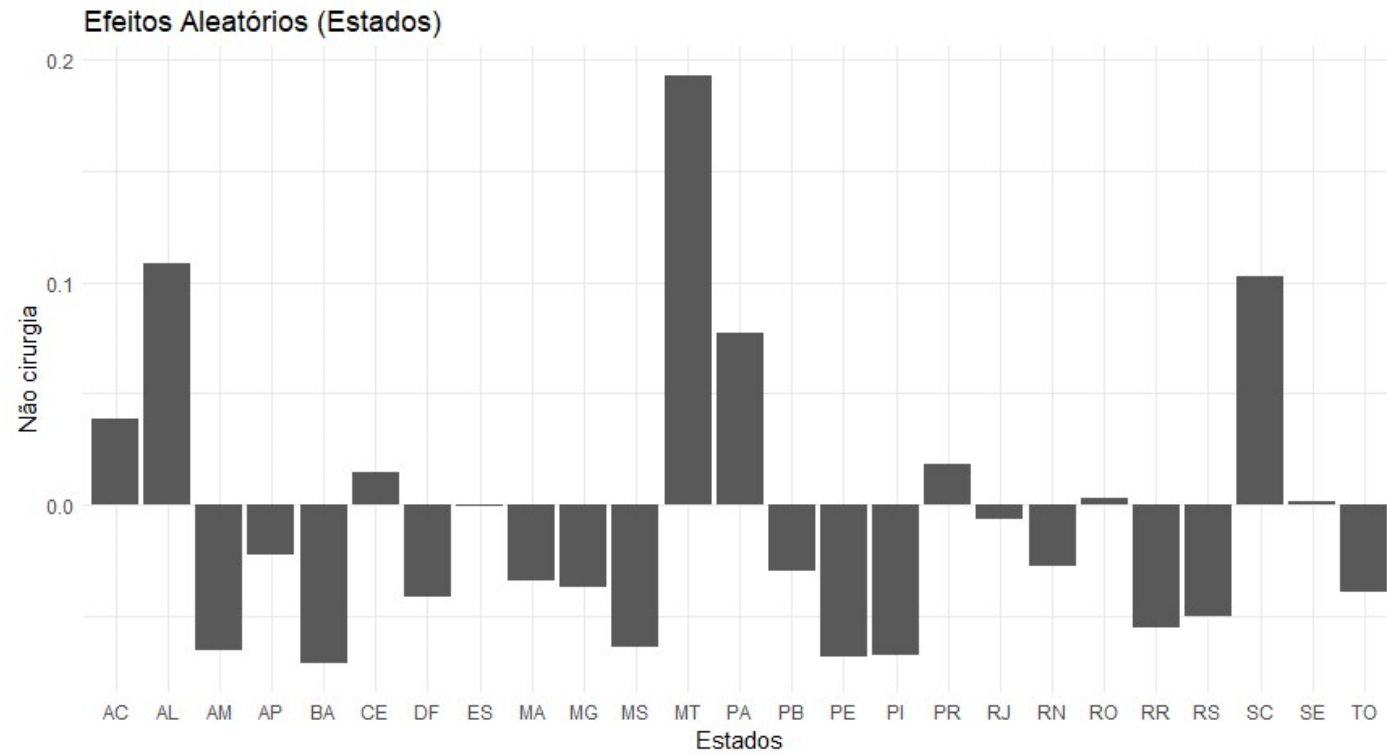
	n	%	Modelo Simples			Modelo Múltiplo		
			RP	IC (95%)	valor de p**	RP	IC (95%)	valor de p**
Densidade de Oncologista Clínico‡								
0 a 12,9	587	34,17	1		0,043*	-	-	
13 a 24,4	544	31,03	0,91	0,82-1		-	-	
24,5 a 48	519	30,49	0,89	0,81-0,98		-	-	
Densidade de Cirurgião oncológico‡								
0 a 0,048	577	31,55	1		0,169	-	-	
0,049 a 0,240	550	33,6	1,06	0,97-1,17		-	-	
0,241 a 1,38	523	30,64	0,97	0,88-1,07		-	-	
Densidade de Unacon-Cacon†								
0 a 1,25	494	28,96	1		<0,001*	-	-	
1,251 a 2,31	547	30,61	1,06	0,95-1,17		-	-	
2,311 a 4,00	609	36,25	1,25	1,13-1,38		-	-	
IDH (tercis)								
0,63 a 0,72	542	30,26	1		<0,001*	-	-	
0,73 a 0,77	495	29,32	0,97	0,87-1,07		-	-	
0,78 a 0,85	613	36,19	1,20	1,09-1,31		-	-	
Gini (tercis)								
0,41 a 0,49	654	34,90	1		<0,001*	-	-	
0,50 a 0,53	514	31,73	0,91	0,83-1		-	-	
0,54 a 0,60	482	28,71	0,82	0,75-0,91		-	-	

Tabela 3. Prevalência e Razões de Prevalência Simples e Múltipla pela Análise de Regressão de Poisson para o não recebimento de cirurgia em câncer epitelial de ovário, segundo características individuais e de contexto, entre 2009-2018, no Brasil (exceto Goiás e São Paulo).

	(conclusão)							
	n	%	Modelo Simples			Modelo Múltiplo		
			RP	IC (95%)	valor de p**	RP	IC (95%)	valor de p**
Tratamento								
Capital	833	27,80	1		<0,001*	1		<0,001*
Interior	817	37,60	1,35	1,25-1,46		1,21	1,12-1,3	

Notas: *valor de $p < 0,05$; **Teste de Wald; †densidade de clínico geral, cirurgião geral e Unacon-Cacon: (média do numerador respectivo por UF/população total de cada UF por ano de estudo) *100.000 ††densidade de ginecologista: (média do provedor por UF/população feminina de cada UF por ano de estudo) *100.000 ‡densidade de oncologista clínico e cirurgião oncológico: (média do respectivo numerador/população total de cada UF por ano de estudo) *1.000.000. Abreviações: n: número de pacientes não submetidas a cirurgia; RP: razão de prevalência pelo modelo de regressão de Poisson; IC: intervalo de confiança; IDH: Índice de Desenvolvimento Humano; UNACONS: Unidade de Atendimento de Alta Complexidade; CACONS: Complexo de Atendimento de Alta Complexidade.

A obtenção dos valores de u_j , equivalentes aos efeitos aleatórios ou variabilidade entre os estados ou nível 2 ou desvios de cada contexto do valor médio global, mostrou que a grande parte da região Norte (Roraima, Amapá, Amazonas e Tocantins), Nordeste (Rio Grande Norte, Maranhão, Piauí, Bahia, Pernambuco), Distrito Federal, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Paraná tem valores médios mais baixos para o não-recebimento de cirurgia (Apêndice A). Por outro lado, Santa Catarina (0,542), Mato Grosso (0,585) e Acre (0,553) foram as UF com os valores mais elevados para não-realização de cirurgia (Figura 6). Os valores de u_j encontram-se no Apêndice B.

Figura 6. Gráfico de barras dos efeitos aleatórios u_j por Unidade da Federação

Fonte: Elaborado pelo próprio, 2023.

Nota: Códigos da UF segundo IBGE

Pela análise de Poisson multinível, o modelo nulo sem hierarquia e apenas com o intercepto verificou uma razão de prevalência de 0,32 (IC95% 0,30-0,33). O log de verossimilhança foi de -3535,418, com 1 grau de liberdade. O modelo nulo multinível manteve o valor de 0,32 (IC95% 0,27-0,38), mas com efeito aleatório mostrando variância residual $\hat{\sigma}^2$ de 1,42 e τ_{00} dos estados de 0,15. Além disso, a CPV foi de 0,09 ou 9% da variação total do não recebimento foi devido a diferenças entre os estados, assim como foi de 0,09 a correlação de proporções de não recebimento de cirurgia entre dois indivíduos selecionados ao acaso em um mesmo estado. Após a realização da análise pela ANOVA, a diferença no *deviance* foi de 88,04, com valor de $p \leq 0,05$, reforçando que as prevalências de não-cirurgia entre os estados são díspares.

A análise multinível constatou que a variância do efeito aleatório ao nível das unidades de federação com as variáveis individuais foi de 0,22, traduzindo-se em uma variabilidade significativa entre as unidades de federação que não pode ser explicada pelas variáveis individuais. Assim, reforçou-se a presença de diferenças sistemáticas na prevalência de não-recebimento de cirurgia em casos de CEO entre essas unidades. Após a inclusão das variáveis contextuais, apesar de localização geográfica de tratamento ser a única a permanecer com significância estatística, a variância foi para 0,018, aumentando o poder explicativo do modelo em 92%.

A tabela 4 apresenta os resultados da avaliação multinível. O primeiro modelo recebeu as variáveis associadas às características individuais. Os resultados demonstram a significância estatística de todas as variáveis apresentadas e apesar de valores próximos com os valores de RP e os respectivos IC da regressão múltipla de Poisson, a variância observada foi significativa. Após a implementação de variáveis contextuais (nível 2), a significância estatística de todas as variáveis contextuais foi perdida, exceto para “Localização geográfica de tratamento”, com o ajuste dos valores de RP identificado. A variável "faixa etária" foi mantida no modelo devido à sua plausibilidade teórica e seu ajuste ao modelo estatístico.

A modelagem multinível, comparando o modelo 1 com as variáveis individuais e o modelo 2, com a inclusão das variáveis de contexto, evidenciou uma variação estatística, ou seja, diferente de zero, pelas unidades federativas do Brasil, de acordo com o teste de razão de verossimilhança (RV 6,55; valor de $p < 0,005$). O modelo 1 com as variáveis de características individuais mostraram-se significantes estatisticamente, com valores de $p < 0,001$, com a variância de efeito aleatório de 0,22 (IC95% 0,005-0,904). Após a inserção da variável de contexto ou nível 2 (localização de tratamento), a significância estatística foi preservada para

todas as variáveis. Para o modelo final, foi possível identificar um declínio na variância (0,018) na comparação com o modelo 1. Além disso, manteve-se a significância estatística dos resultados de teste de RV ($p=0,03$).

Os resultados da análise multinível apontaram que o não recebimento de cirurgia em pacientes diagnosticadas com câncer epitelial de ovário associou-se à faixas etárias mais elevadas (70 anos ou mais, com RP 1,32; IC95% 1,09-1,60), com estádios avançados (estádio II, RP 1,34; IC95% 1,10-1,62 e estágio III, RP 1,81; IC95% 1,59-2,05), com situação de diagnóstico e tratamento prévios (com diagnóstico somente, RP 2,71; IC95% 2,39-3,06 e com diagnóstico e tratamento prévios, RP 4,57; IC95% 3,99-5,23), não-referenciadas pelas redes SUS e não-SUS (RP 0,62; IC95% 0,41-0,93) e por fim, localização fora das capitais dos centros de tratamento (interior, RP 1,21; IC95% 1,08-1,36).

Tabela-4. Análise multinível entre variáveis individuais e de contexto para não realização de cirurgia em mulheres com 18 anos ou mais e câncer epitelial de ovário, 2009-2018, Brasil, por UF (Unidade da Federação, exceto Goiás e São Paulo). Modelo 1: modelo estatístico com inclusão das variáveis do nível individual; Modelo 2: modelo estatístico com inclusão das variáveis dos níveis individual e contextual por UF.

(continua)

	Modelo 1			Modelo 2		
	RP	IC (95%)	valor de p	RP	IC (95%)	valor de p
Faixa etária						
18 a <40	1		<0,001*	1		<0,001*
≥40 e <50	1,06	0,88-1,27		1,04	0,87-1,26	
≥50 e <60	1,05	0,88-1,25		1,03	0,87-1,23	
≥60 e <70	1,13	0,95-1,36		1,12	0,93-1,34	
≥70	1,34	1,11-1,62		1,32	1,09-1,6	
Situação Conjugal						
Sem Companheiro	1		<0,001*	1		<0,001*
Com Companheiro	0,93	0,84-1,03		0,92	0,83-1,02	
Sem informação	1,20	0,97-1,48		1,20	0,97-1,48	
Estádio						
I	1		<0,001*	1		<0,001*
II	1,34	1,11-1,63		1,34	1,1-1,62	
III	1,79	1,58-2,04		1,81	1,59-2,05	
Origem						
SUS	1		<0,001*	1		<0,001*
Não SUS	1,02	0,88-1,17		1,02	0,89-1,18	
Conta própria	0,60	0,4-0,9		0,62	0,41-0,93	
Sem informação	1,30	1,09-1,55		1,28	1,07-1,52	
Diagnóstico e Tratamento Anterior						
Sem diagnóstico e sem tratamento	1		<0,001*	1		<0,001*
Com diagnóstico e sem tratamento	2,77	2,46-3,14		2,71	2,39-3,06	
Com diagnóstico e com tratamento	4,61	4,03-5,28		4,57	3,99-5,23	

Tabela-4. Análise multinível entre variáveis individuais e de contexto para não realização de cirurgia em mulheres com 18 anos ou mais e câncer epitelial de ovário, 2009-2018, Brasil, por UF (Unidade da Federação, exceto Goiás e São Paulo). Modelo 1: modelo estatístico com inclusão das variáveis do nível individual; Modelo 2: modelo estatístico com inclusão das variáveis dos níveis individual e contextual por UF.

	Modelo 1			Modelo 2		
	RP	IC (95%)	valor de p	RP	IC (95%)	valor de p
(conclusão)						
Local de Tratamento						
Capital	-	-		1		<0,001*
Interior	-	-		1,21	1,08-1,36	
Efeitos aleatórios						
Variância (IC95%)	0,22 6,55	0,005-0,904		0,018	0,033-0,104	
Teste RV (χ^2 , valor de p)	(0,005)			3,28 (0,03)		

Nota: n: número de pacientes não submetidas a cirurgia; RP: razão de prevalência ajustada pelo modelo multinível com intercepto aleatório;

RV: razão de verossimilhança; IC: intervalo de confiança.

χ^2 : Qui-quadrado; *valor de p < 0,05; **Teste de Wald

8. DISCUSSÃO

8.1 ESTADO DO RIO DE JANEIRO:

A faixa etária mais avançada, estadiamento, origem do encaminhamento, local do tratamento e diagnóstico e tratamento anterior à admissão constituíram os principais fatores associados a maior prevalência de não recebimento da cirurgia.

Do ponto de vista da ocupação do território, o estado apresenta variações importantes entre a área e a população de cada região, com uma densidade demográfica líquida que varia de 57 a mais de 3.000 habitantes por quilômetro quadrado, respectivamente, nas regiões Noroeste e Metropolitana I, o que representa desafio importante para o planejamento de redes de atenção à saúde.

A alta complexidade é componente fundamental da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. Tem como obrigação garantir cuidado integral aos pacientes. A regulação é parte da estrutura organizacional, sendo responsável por definir os fluxos de atendimento. No Rio de Janeiro, a Central de Regulação iniciou as atividades em junho de 2015, organizando procedimentos ambulatoriais de alta complexidade. O presente trabalho tem como objetivo analisar o deslocamento para o tratamento de pessoas com tumores digestivos no Estado do Rio de Janeiro, antes e após a atuação da regulação, sob a perspectiva da Análise de Redes Sociais (ARS). Foi desenvolvido um estudo ecológico, comparando os períodos anterior (2013) e posterior (2016) à implantação da central reguladora. A pesquisa foi desenvolvida com a utilização de dados secundários provenientes do Departamento de Informática do SUS. Desse modo, foram desenhados dois sociogramas referentes aos anos 2013 e 2016, relacionando local de residência com local de internação. Com essa abordagem foi possível identificar algumas mudanças na dinâmica das relações entre as microrregiões do estado após a implantação da regulação. As microrregiões que apresentam estabelecimentos de Alta Complexidade em Oncologia exibiram um incremento no número de internações no segundo ano estudado. Observa-se ainda que a microrregião Rio de Janeiro mantém centralidade de grau nos dois momentos. A utilização da ARS para a avaliação de políticas públicas pode trazer uma importante contribuição para planejamento e gestão em saúde (Carroll; Gomide, 2019).

Segundo os dados do estado do Rio de Janeiro, no período de 2005 a 2015, 34% das mulheres com CEO não receberam cirurgia, contra 31,8% das pacientes no estudo de

abrangência nacional entre 2009 e 2018. Embora não se objetivasse, nas análises regional e nacional, mensurar a qualidade e nem o momento da realização da citorredução, pressupõe-se que as prevalências altas de não-recebimento de cirurgia tenham relação com uma probabilidade maior de citorreduções oncológicas inadequadas.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) é o órgão do Ministério da Saúde responsável pela confecção de políticas nacionais de prevenção e assistência em câncer, além de ser um dos principais centros na formação de profissionais especializados e de pesquisa oncológica. Desta forma, a importância nacional do INCA atrai para o Estado do Rio de Janeiro uma centralidade no cuidado em câncer de ovário. No período de 10 anos do estudo, 812 mulheres com CEO foram atendidas pelo INCA e 220 casos foram conduzidos pelos demais serviços oncológicos do estado. Pelos critérios de volume atendido por estabelecimento, o INCA é considerado um centro de alto volume, com 35 ou mais casos tratados por ano (Bristow *et al.*, 2010). Ainda assim, observou-se que 33% das pacientes INCA não receberam cirurgia, ao mesmo tempo que na análise bivariada, a proporção de pacientes que não receberam cirurgia da rede não-SUS foi menor em um terço na comparação com o INCA.

Algumas suposições para essas proporções seriam a referência de casos com perfis clínicos mais comprometidos à triagem ou a maior tolerância a esperas longas até a matrícula no INCA. As motivações possivelmente são derivadas da credibilidade adquirida por ser um centro de excelência frente aos demais estabelecimentos oncológicos que sofrem mais oscilações na qualidade de atendimento. Conseqüentemente, o risco da cirurgia seria maior para estas mulheres, resultando necessariamente em menos indicações e realizações de procedimentos cirúrgicos.

A prevalência de não-recebimento de cirurgia em pacientes tratadas pela rede fora da capital foi estatisticamente superior (22%) do que a do INCA. Deste modo, a ruralidade ou a maior distância das capitais e regiões metropolitanas se apresentou como um preditor independente e limitante à realização de cirurgia nos casos de câncer de ovário na UF do RJ. Na análise pelas UF, observou-se uma prevalência, após a análise multinível, 21% maior para o não-recebimento de cirurgia por mulheres registradas em centros localizados fora das capitais do país, comparado aos estabelecimentos nas capitais. Admite-se, então, que as pacientes atendidas no que se denominou “interior” tiveram mais dificuldades no acesso a cirurgia em serviços oncológicos do RHC. Nesse sentido, Arruda *et al.* (2018) evidenciaram, por meio de regressão logística e usando dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), que a desigualdade ao acesso à saúde nas áreas rurais é alta, superando a das áreas urbanas.

Em relação à idade, a proporção de mulheres mais jovens (com menos de 60 anos) que não receberam cirurgia foi menor do que a das mais velhas. Se a prevalência é uma função da incidência e da duração da doença, seria esperado que a frequência de cirurgia fosse maior em mulheres mais velhas, pois compreende a faixa etária com maior incidência do CEO. Embora o banco de dados de Vigilância, Epidemiologia e Desfechos (SEER) dos EUA seja de base populacional, a idade média foi maior (63 anos) do que a idade média em nosso estudo (56 anos). Zhang *et al.* (2019), em um estudo de análise de idade-período-coorte, identificaram um risco aumentado de câncer de ovário em coortes recentes de nascimento no Brasil, sem, contudo, explicar a mudança da idade ao diagnóstico.

Um dos contribuintes mais significativos para a mortalidade prematura relacionada ao *status* socioeconômico (SES) no câncer é a escolaridade insatisfatória, principalmente quando se consideram fatores como pobreza, apoio social limitado, baixa renda, segregação racial e falta de seguro saúde (Singh; Jemal, 2017). Bristow e colaboradores (Bristow *et al.*, 2015a) conduziram um estudo de base populacional no qual pacientes tanto com plano de saúde do tipo *Medicare* como aquelas sem seguro tiveram 29% a 32% mais chances de não receber cuidados conforme as diretrizes em CEO. Assim, o risco de morte foi 43% maior na comparação com pacientes que receberam tratamento guiado pelas diretrizes. Nessa análise, no entanto, não foram observadas diferenças estatísticas entre os níveis educacionais e a não realização de cirurgia, o que reforça a homogeneidade de conduta em pacientes matriculados em um mesmo hospital oncológico.

Devido à extensa miscigenação da população brasileira e às limitações de classificação racial no IRHC de acordo com o censo demográfico de 2000 (IBGE, 2001), principalmente no estado do Rio de Janeiro, não foi possível a identificação de diferenças raciais na execução da cirurgia citorrredutora no câncer de ovário. Apesar da ausência de uma razão de prevalência estatisticamente significativa neste estudo para os fatores sociodemográficos, a associação sobre disparidade racial e não realização de cirurgia em CEO já foram estabelecidos (Bristow; Zahurak; Ibeanu, 2011; Liu *et al.*, 2014).

Da mesma forma, a idade e a situação conjugal não geraram diferenças estatisticamente significativas para a não-realização de cirurgia para CEO. No entanto, o envelhecimento populacional, influenciado fortemente pelo contingente feminino, demanda mais pesquisas sobre o atendimento ao câncer de ovário, principalmente em mulheres idosas (Maximiano-Barreto *et al.*, 2019).

De acordo com este estudo, os fatores independentes para a não realização de cirurgia para mulheres com CEO foram estadiamento, localização do hospital de tratamento e situação quanto ao diagnóstico e tratamento prévios. A prevalência de não realização de cirurgia foi consideravelmente maior em hospitais localizados em áreas fora da capital do estado do Rio de Janeiro em relação ao INCA, provavelmente por conta da inexperiência dos profissionais de saúde no manejo do CEO, diretamente influenciada pelo baixo volume de casos ou menos cirurgias especializadas (Bristow *et al.*, 2009). As diretrizes baseadas em evidências recomendam que cirurgiões experientes procedam a cirurgia citorrredutora, o que geralmente está associado a hospitais com alto volume anual de casos e localizados em cidades maiores. Além disso, Bristow e colaboradores (2013) identificaram que hospitais com maior volume de cirurgias estão mais propensos a indicar terapias atualizadas baseadas em critérios científicos rigorosos, especialmente para doença avançada. As estimativas aqui relatadas ratificam que a cirurgia para câncer de ovário tem menos probabilidade de ser realizada em hospitais afastados de grandes centros urbanos.

A precisão e confiabilidade no estadiamento do câncer aumentaram ao longo dos anos, uma vez que as principais mudanças de classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) ocorreram em 1988 e em 2014 (Pecorelli; Benedet; Creasman, 1999; Prat, 2014). As análises mostraram que a prevalência de não-recebimento de cirurgia pelas pacientes com CEO foi gradual, com RP de 2,20 (IC95% 1,48-3,29), 2,44 (IC95% 1,81-3,30) e 3,88 (IC95% 2,85-5,27) pelos estádios II, III e IV, respectivamente, para o estado do RJ. Após o controle de possíveis fatores de confundimento, as razões de prevalência estimadas para a não realização de cirurgia em todos os estádios foram progressivamente maiores em comparação com o estágio I. Esses dados preocupam, uma vez que o CEO é uma doença agressiva, com frequência alta de casos avançados e a não-oferta de cirurgia impacta diretamente na sobrevida.

Nos casos com estágio IV ou doença à distância, a literatura respalda o emprego da citorredução cirúrgica, com desfechos favoráveis mesmo que os sítios metastáticos sejam irrissecáveis (Dabi *et al.*, 2020). A proporção muito alta de não-recebimento de cirurgia nas mulheres com estágio IV possivelmente revelam uma dissonância entre a evidência do benefício da literatura e a indicação pelas equipes cirúrgicas.

A prevalência de cirurgias não realizadas em mulheres com CEO no estado do Rio de Janeiro é alarmante, ainda mais se considerar que se trata de um das UF's com maior IDH no país. Parte desse dado decorre da falta de profissionais de oncologia ginecológica no sistema público de saúde. A citorredução estendida é frequentemente necessária em pacientes com

estádios III e IV, mas isso ocorre às custas de maior morbidade médica, o que pode levar a uma resistência na execução de rotina desta abordagem, mesmo entre equipes de cirurgia oncológica (Birkmeyer *et al.*, 2007). Portanto, realizou-se uma segunda análise, excluindo as mulheres com estágio IV, e não houve alterações nas variáveis com significância estatística, exceto pela origem do encaminhamento, em comparação ao modelo inicial (dados não mostrados).

A proporção de mulheres com CEO encaminhadas pelo sistema de saúde público (SUS), em que a cirurgia não foi registrada dentre as modalidades terapêuticas, foi 1,39 vezes a de pacientes da rede não-SUS. Por definição do IHCR, os casos não-SUS incluem pacientes encaminhados pelo sistema de saúde privado, associados a um maior nível socioeconômico e de instrução. Como o fluxo de pacientes para o diagnóstico e tratamento oncológico oportunos nas instalações do SUS enfrenta obstáculos estruturais recorrentes, provavelmente as pacientes economicamente privilegiadas obtenham procedimentos mais adequados no estado do Rio de Janeiro, e por isso, a uma frequência maior de cirurgias. Sugere-se também a importância da compreensão dos contextos de vizinhança e do acesso geográfico em relação aos resultados individuais (Zamorano *et al.*, 2022). Atrasos no diagnóstico podem estar associados a estádios mais avançados ao tratamento, como evidenciado no câncer de mama (de Oliveira *et al.*, 2021), acarretando perda significativa do estado geral de saúde da paciente e empecilho à indicação de cirurgia imediata ou mesmo em outro momento do seguimento da doença.

O item "diagnóstico e tratamento anterior" no IRHC refere-se à situação da paciente em relação ao diagnóstico e ao recebimento de tratamento específico para o tumor ao chegar em um hospital do RHC. Este item permite avaliar se o hospital funciona como um centro de referência. Em hospitais especializados brasileiros, os pacientes devem chegar com um diagnóstico confirmado ou presumível para serem confirmados. Ocasionalmente, alguns pacientes podem chegar com o tratamento inicial efetuado ou em andamento, e são admitidos para continuidade ou complementação terapêutica. Os resultados apresentados aqui mostraram um aumento progressivo e estatisticamente significativo no não-recebimento de cirurgia nos casos de diagnóstico prévio ou de diagnóstico e tratamento anteriores. No entanto, conseqüente a uma escassez geral de gineco-oncologistas e mesmo de médicos generalistas nas áreas rurais do Brasil, aliada a hospitais de baixo volume de atendimento de pacientes com CEO, infere-se que as pacientes recebam cirurgias citorrredutoras menos radicais. Portanto, acredita-se que os casos encaminhados aos centros do RHC provavelmente tenham mais doença residual ou foram submetidos a cirurgias não-oncológicas, impactando desfavoravelmente a sobrevida específica da doença (Goff *et al.*, 2007; Moterani *et al.*, 2020).

A avaliação do não-recebimento de cirurgia em mulheres com CEO no estado do Rio de Janeiro foi feita por meio de um estudo transversal e exploratório, o que sujeita os resultados às limitações inerentes ao desenho observacional do estudo. Além disso, a inelegibilidade de pacientes com CEO de outras UF's impede a generalização dos dados para o Brasil, uma vez que, potencialmente, os casos e as práticas adotadas no cuidado de CEO são diferentes dos casos do estado do Rio de Janeiro. Por outro lado, as pacientes de outras UF's, antes do advento do Sistema Estadual de Regulação (SER) (2023), poderiam optar por receber tratamento no estado do Rio de Janeiro devido à maior concentração de serviços de saúde especializados na região, o que mitigaria o efeito desse viés de seleção.

Outra limitação é a falta de dados específicos sobre a qualidade da cirurgia, como a extensão das citorreduções cirúrgicas e a experiência dos cirurgiões em CEO. Essas informações forneceriam perspectivas adicionais sobre a associação entre a não realização de cirurgia e os desfechos clínicos. Os estudos longitudinais e prospectivos são necessários para confirmar esses achados e investigar com mais profundidade os fatores determinantes da não realização de cirurgia no câncer de ovário no contexto do Rio de Janeiro e mesmo brasileiro.

A vantagem da análise da prevalência do não-recebimento de cirurgia em pacientes com CEO no estado do Rio de Janeiro foi a verificação da heterogeneidade das ofertas de cirurgia em diferentes serviços habilitados em oncologia (CACONs e UNACONs), mesmo com a centralidade que o INCA exerce locorregionalmente. Além disso, pôde-se observar que pacientes diagnosticadas e/ou tratadas fora de centros do RHC tem uma prevalência muito alta de não-recebimento de cirurgia, o que implicaria em uma ausência elevada de reabordagens cirúrgicas, deixando a cargo dos hospitais da rede geral ou da comunidade o papel de um cuidado sem a devida habilidade especializada.

8.2 BRASIL

Os principais fatores associados a maior prevalência de não recebimento da cirurgia foram faixa etária mais idosa, estadiamento, origem do encaminhamento e diagnóstico e tratamento anterior à admissão. O modelo multinível identificou que os casos residentes fora das capitais (nível agregado) tiveram maior prevalência de não recebimento da cirurgia também.

A tendência temporal de mortalidade total por câncer e pelos cinco tipos mais frequentes nas capitais e outros municípios das cinco macrorregiões corrobora a associação de ruralidade e câncer. Em um estudo feito com o período de quatro décadas (1978-2017), os autores demonstraram uma diminuição para os tipos principais nas regiões de renda mais alta, como o Sudeste e o Sul. Em paralelo, o interior das regiões Norte e Nordeste se caracterizaram pelo crescimento na frequência de cânceres de próstata e de mama, secundário ao estilo de vida mais sedentário em virtude, por sua vez, da urbanização progressiva destas áreas (Silva *et al.*, 2020).

A discussão sobre a relevância dos determinantes sociais de saúde iniciou, em grande medida, nos países de alta renda (Krieger *et al.*, 1993). Portanto, não surpreende que uma vasta literatura sobre a associação das disparidades sociodemográficas e a oferta de cirurgia para CEO seja produzida por pesquisadores localizados nestes países. Além disso, as desigualdades sociais e os aspectos macro-contextuais produzem entraves aos princípios da universalidade, equidade e integralidade do SUS no cuidado do câncer (Castro *et al.*, 2019). Com base na importância da cirurgia, a investigação de como um país de renda média-alta, como o Brasil, tem incorporado a citorredução na abordagem das pacientes com CEO tornou-se crucial.

O estudo de abrangência nacional sobre o não-recebimento de cirurgia em mulheres com CEO permitiu avaliar não só a situação das práticas de citorredução a nível nacional segundo às variáveis individuais provenientes do IRHC, mas também como as variáveis de contexto social, recursos humanos e estruturais em terapia oncológica e a ruralidade ou o distanciamento de áreas urbanas centrais afetam a prevalência da ausência de cirurgia nessas pacientes.

A proporção de não-recebimento de cirurgia em casos de CEO nas 25 UF's analisadas no período de 10 anos foi de aproximadamente 32%. Trata-se de uma frequência elevada em comparação com o estudo de Shalowitz e colaboradores (2016) que identificaram um prevalência de 18% para não-cirurgia em casos de câncer de ovário, a partir do Banco de Dados Nacional de Câncer entre 2003 e 2011 nos EUA. A contraindicação da cirurgia devido a coexistência de comorbidades respondeu por apenas 10% das pacientes não operadas, enquanto a ausência de recomendação cirúrgica por razões desconhecidas afetou 79,6% deste grupo. Outros preditores independentes de não-recebimento de cirurgia foram a idade avançada (75 anos ou mais) e estádios III/IV, o que também foi evidenciado neste estudo, com prevalências 32% e 34% em mulheres com 70 anos ou mais e em casos no estágio III, respectivamente.

Embora o propósito do estudo aqui relatado fosse a caracterização de fatores associados ao não-recebimento de cirurgia, algumas das implicações clínicas do não-operação em

pacientes com CEO são reconhecidas. Por exemplo, o tempo mediano de sobrevida em mulheres com câncer de ovário operadas em um estudo de base hospitalar foi de 57,4 meses (IC 95%: 56,8-57,9) contra 11,9 meses (IC 95%: 11,6-12,2) para o grupo com tratamento sistêmico isolado e apenas 1,35 meses (IC 95%: 1,3-1,4) para aquelas sem nenhum tratamento específico, com valor de $p < 0,001$ pelo teste de *Logrank* (Shalowitz *et al.*, 2016).

Diante dessa observação, constata-se que a não-execução de cirurgia em casos de CEO pelas UF's passa pelas questões das desigualdades regionais que ainda persistem no nosso país. Embora os marcadores de nível de renda desigualdade social (IDH e o índice de Gini) dos estados não se mostrassem significativos estatisticamente no não-recebimento de cirurgia, pode-se supor que as diferenças estejam mais voltadas na capacidade das equipes em reconhecer a necessidade da intervenção cirúrgica em mulheres diagnosticadas com CEO.

A ruralidade representa um conceito que reúne a condição, estilo de vida, economia e ambiente encontrados em áreas rurais, caracterizado também pelo acesso limitado a serviços urbanos e infraestrutura. Aqui ampliou-se o conceito para além da administrativamente adotada pelo IBGE e se definiu como área rural aquelas que não são as capitais das UF's e que, em geral, enfrentam problemas estruturais em saúde mais profundos, justificando a sua categorização.

Na comparação com as populações urbanas, as pessoas de zonas rurais, mesmo de países de rendas superiores às do Brasil, frequentemente enfrentam inúmeros desafios que afetam negativamente a saúde, incluindo níveis maiores de pobreza, taxas menores de aquisição de seguro saúde, maior distância dos serviços de saúde, além de habitações e estruturas mais precárias (Charlton *et al.*, 2015; Foutz; Artiga; Garfield, 2017). Devido em parte a esses desafios, as populações rurais experimentam disparidades no controle do câncer em todo o processo, que vai da prevenção e incidência até a sobrevida e mortalidade.

Ademais, detectam-se nessas populações rurais comportamentos de saúde não desejáveis relacionados ao câncer, como tabagismo e sedentarismo (Doogan *et al.*, 2017; Matthews *et al.*, 2017), menores taxas de triagem de câncer (Anderson *et al.*, 2013; Bennett *et al.*, 2011), taxas de incidência mais elevadas de cânceres potencialmente preveníveis (Henley *et al.*, 2017; Zahnd *et al.*, 2018a), estádios mais avançados no diagnóstico de câncer (Williams; Jeanetta; James, 2016; Zahnd *et al.*, 2018a), tratamento com menos adesão às diretrizes (Camacho *et al.*, 2017; Zahnd *et al.*, 2018b), baixa participação em ensaios clínicos (Ezeoke *et al.*, 2023; Zullig *et al.*, 2016) e de mortalidade mais elevadas (Blake *et al.*, 2017; Hashibe *et al.*, 2018; Moy *et al.*, 2017). Assim, a defesa do uso de modelagem multinível (ou hierárquica) na

avaliação de disparidades no câncer rural vem agregando cada vez mais apoio na comunidade científica (Blake *et al.*, 2017; Meilleur *et al.*, 2013).

Neste estudo, a frequência de mulheres com CEO localizadas fora das capitais do Brasil sem receber cirurgia foi 21% maior do que as das capitais, o que está em consonância com outros estudos de oferta de tratamento oncológico e a influência de aspectos contextuais, principalmente em cânceres mais incidentes. Hao *et al.* (2011) evidenciaram, pelo Registro de Câncer do estado da Georgia, nos EUA, que as disparidades no recebimento de quimioterapia adjuvante em pacientes negros com câncer colorretal ficaram restritas aos residentes de áreas urbanas e que nos casos de habitantes de zonas rurais, a associação com a raça/cor da pele não persistia.

Lutgendorf e colaboradores (2021) relataram a relação de residência rural com disparidades na saúde e risco maior de mortalidade em pacientes com câncer, incluindo mulheres com câncer ginecológico. Os sobreviventes rurais de câncer têm acesso limitado a cuidados de cirurgia oncológica, contribuindo por probabilidade de sobrevivência ainda mais baixas. Investigou-se, portanto, as possíveis causas de uma eventual diferença na sobrevida rural e urbana em pacientes com câncer de ovário submetidas à cirurgia em centros de atendimento terciários, enfatizando o papel da escolaridade. Embora não se avaliasse a proporção de cirurgias efetuadas em pacientes rurais e urbanos, 342 mulheres com CEO de alto grau operadas em dois hospitais universitários norte-americanos foram seguidas até o óbito ou data de censura, e o risco maior de morte ocorreu nas moradoras de áreas rurais comparadas às pacientes urbanas (HR ajustado de 1,39; IC 95%: 1,04-1,85). Além disso, observou-se uma interação entre ruralidade e educação ($p = 0,027$), indicando uma sobrevida significativamente pior em pacientes rurais com formação profissional ou alguma educação universitária (HR ajustado = 2,49; IC 95%: 1,44-4,30). Deste modo, os autores verificaram sobrevidas diferentes em casos de CEO e a ruralidade, modificada pelo nível de educação, mesmo em pacientes que receberam cuidados iniciais em ambientes terciários, e deste modo, com valor prognóstico independente.

Os fatores ao nível individual podem afetar os resultados do não recebimento de cirurgia em CEO dentro de contextos de grupo, como as UF. Em muitas situações, as evidências das relações entre condições socioeconômicas e ocorrência de câncer, assim como na realização adequada ou não de modalidades do todo o protocolo de tratamento, como a cirurgia em CEO, pode não ser conclusivas. Entretanto, os fatores relacionados ao estilo de vida moderno influenciando o impacto de exposições ambientais e/ou a suscetibilidade das mulheres na

frequência do CEO, associado às barreiras ao cuidado de qualidade e a falta de número e capacitação dos recursos humanos e estruturais prejudicam a efetividade das terapias oncológicas (Wünsch Filho *et al.*, 2008).

Em relação aos serviços de saúde, o estudo mostrou que a maior prevalência de não-recebimento de cirurgia em mulheres com CEO do interior e regiões fora das capitais pode ser justificado pela menor densidade médica e de CACONs e UNACONs nesses territórios. De acordo com a publicação mais recente da Demografia Médica no Brasil, projetaram-se novas estimativas sobre a oferta de médicos em atividade nos próximos anos (Scheffer *et al.*, 2023). As bases das projeções consideraram dois cenários distintos, um com a abertura de novos cursos de graduação e vagas de medicina entre 2023 e 2029, e outro cenário em que se mantém os efeitos da legislação atual, com contingenciamento a abertura de cursos e vagas. De todo modo, o número previsto de médicos em atividade em 2035 superaria 1 milhão, com uma densidade maior do que 4,4 médicos por 1.000 habitantes no país.

Apesar dessa previsão inicialmente otimista, as disparidades na concentração de médicos seriam agravadas, uma vez que 18 UF's teriam uma densidade de profissionais por mil habitantes abaixo da média nacional estimada de 4,4 em 2035. Portanto, a menos que medidas excepcionais fossem adotadas, a desigualdade na distribuição geográfica dos médicos seria mantida ou até mesmo agravada, resultando em escassez localizada de profissionais, mesmo com um aumento absoluto na oferta de médicos. Em outras palavras, a manutenção do efeito da ruralidade sobre a prevalência de não-recebimento de cirurgias especializadas em casos de CEO em uma população caracterizada pela feminização do envelhecimento impactaria negativamente os desfechos clínicos dessas pacientes.

Uma das possíveis soluções apontadas seria a concentração de esforços para regionalizar a cirurgia oncológica em centros de alto volume. Todavia, as evidências em apoio a um potencial benefício desses esforços, ainda que abundantes, são em grande parte retrospectivas. Goel *et al.* (2021) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de identificar estudos prospectivos sobre regionalização da cirurgia oncológica e examinar sua qualidade. Na análise inicial, a regionalização mostrou uma melhora na probabilidade de sobrevida, contudo a diferença perdeu significância estatística na análise múltipla após ajustar pela qualidade da abordagem cirúrgica ou escolha da modalidade de tratamento (ressecção ou quimioterapia). Os autores indicaram que o domínio das técnicas cirúrgicas e de estratégias de tratamento poderiam ao longo do tempo beneficiar as estatísticas de mortalidade e sobrevida observadas após a regionalização (Lemmens *et al.*, 2011; Wouters *et al.*, 2009).

A experiência norte-americana revela que, à medida em que os sistemas de saúde se consolidam e formam-se mais organizações cuidadoras qualificadas, dados de desfecho mais consistentes em relação à regionalização do cuidado são essenciais. Iniciativas visando melhorar os desfechos, por meio do direcionamento dos pacientes oncológicos que necessitem de procedimentos complexos para centros de alto volume (Birkmeyer; Finlayson; Birkmeyer, 2001; Urbach, 2015), precisam ser baseadas em estudos prospectivos, e que considerem as disparidades resultantes no cuidado e na qualidade de vida (Blanco *et al.*, 2017; Schwartz *et al.*, 2017). Uma outra limitação dessa revisão sistemática foi a inclusão de estudos diversos em termos de localização geográfica e tipo de câncer, reduzindo a capacidade de extrapolação dos efeitos em políticas a partir dos resultados.

A determinação dos efeitos das medidas de regionalização nos desfechos dos pacientes e nas implicações econômicas da regionalização são fundamentais a partir de evidências obtidas de estudos prospectivos. A comparação do impacto da regionalização em casos baseados em oncologia versus casos não-oncológicos delinearão ainda mais os resultados de longo prazo da regionalização. Em particular, as pesquisas prospectivas adicionais devem contemplar as barreiras específicas do paciente, como preferências e desfechos relatados ou do próprio médico à regionalização, principalmente no que se refere a cirurgia oncológica complexa (Gooiker *et al.*, 2011).

No cenário brasileiro, a deficiência numérica de centros especializados no tratamento do câncer se soma a questão do preparo dos municípios com centros de alta complexidade no atendimento da população residente. Segundo Fonseca e colaboradores (2022), as preferências e receios das pacientes podem contribuir no não-recebimento de cirurgia, principalmente nas mais idosas ou com tratamento prévio em rede não habilitada em cirurgia oncológica. Infere-se assim uma ausência de preocupação ou resignação destas pacientes na busca de unidades de referência para o tratamento, principalmente ao envolver deslocamentos muito longos, disponibilidade errática de transporte e mesmo falta de confiança pública.

O Brasil e a regionalização do cuidado oncológico tem um exemplo satisfatório no município de Barretos, no estado de São Paulo. O volume elevado de pacientes não residentes atendidos em Barretos, que possui 122.000 habitantes, expressa as maneiras pelas quais os pacientes ultrapassam a barreira da escassez do sistema de saúde e acessam serviços que não necessariamente faziam parte do plano inicial, articulando fluxos, independentemente das distâncias, para garantir que atendam às demandas, sejam reais ou simbólicas (Viana *et al.*, 2018).

O Hospital de Amor, localizado em Barretos, é um centro de referência para o tratamento do câncer que oferece assistência direta e gratuitamente a pacientes com câncer. O financiamento baseia-se em doações da comunidade, artistas, empresas privadas, bem como financiamento governamental, atendendo mais de 1,2 milhão de pessoas por ano. O hospital é um exemplo único no país, mas passível de replicação em outros locais, com uma estrutura competente de captação de recursos, cultura organizacional, credibilidade junto à população, infraestrutura de apoio e bons resultados clínicos, sendo um forte polo de atração de pacientes de todo o país, mesmo sem um processo de encaminhamento oficial. Portanto, a compreensão dos fatores contribuintes para esse elevado, porém desequilibrado fluxo de pacientes em direção aos polos e centros de referência podem ser úteis no planejamento estratégico e melhoria do cuidado oncológico, inclusive de mulheres diagnosticadas com CEO (Fonseca *et al.*, 2022).

Algumas pesquisas recentes sustentam que o impacto mais profundo na sobrevida ocorre quando as mulheres recebem cuidados adequados de cirurgiões treinados e atualizados pelas técnicas mais modernas no tratamento do câncer de ovário. Um estudo brasileiro, publicado em 2020, utilizando dados do registro de câncer do estado de São Paulo, entre 2000 e 2018, demonstrou que hospitais de volume alto (20 ou mais casos de câncer de ovário por ano) e hospitais de ensino tiveram risco de óbito reduzido em 14% e 9%, respectivamente, na comparação com hospitais de baixo volume (Moterani *et al.*, 2020). Uma solução apontada para pacientes submetidas a uma citorredução inicial incompleta fora de unidades altamente especializadas seria o que se denomina “cirurgia de conclusão”. Deste modo, ao aplicar técnicas cirúrgicas apropriadas macroscopicamente, atingiria uma situação livre de doença, com desfechos comparáveis aos da cirurgia de citorredução primária (Babayeva *et al.*, 2018), o que minimizaria a prevalência alta de pacientes não reabordadas cirurgicamente em hospitais do RHC encontradas neste estudo.

Dentro do contexto das disparidades dos níveis de renda entre países, e mesmo entre regiões ou UF's dentro de um mesmo país, observa-se uma incidência de câncer de ovário maior em países ou regiões com IDH mais elevado. Atribui-se este dado tanto a maior capacidade diagnóstica, em virtude de uma infraestrutura e cuidados de saúde ótimos, uso de equipamentos médicos modernos e padrão de vida melhor. Por outro lado, uma das razões da mortalidade mais elevada em países de renda média mantém-se relacionada à falta de acesso a cuidados de saúde adequados, mudança de estilo de vida e custos diagnósticos e terapêuticos altos em

relação ao poder aquisitivo de grande parte da população, principalmente no caso de pacientes femininas.

O IDH é a média de índices normais, mensurando o estilo de vida, conhecimento e expectativa de vida ideais. Khazaei e colaboradores (2021) mostraram uma correlação positiva significativa entre a incidência e mortalidade do câncer de ovário e o Produto Interno Bruto. O nível socioeconômico individual, muitas vezes avaliado pelo nível de instrução, é um dos preditores da incidência e persistência do câncer de ovário, justificado por um menor acesso aos cuidados de saúde, conscientização do paciente sobre os sintomas dessa patologia, resposta oportuna aos sintomas, o estilo de vida e as doenças subjacentes (Booth *et al.*, 2010).

De acordo com Saki *et al.* (2021), identificou-se uma associação positiva entre o conhecimento sobre o câncer de ovário e escolaridade. Como até o momento não há uma maneira eficaz de prevenir ou rastrear o câncer de ovário, a detecção precoce dos sintomas é de extrema importância. Em países onde as mulheres possuem maior nível de conhecimento e educação, a notificação da incidência e mortalidade do câncer de ovário costuma ser maior devido ao efetivo diagnóstico da doença, o que justificaria essa correlação. Embora neste estudo não se demonstrasse relação entre níveis de renda e indicadores de desigualdade social (índice de Gini) com maior proporção de não-recebimento de cirurgia em casos de CEO, para que se evolua no cuidado do CEO, os indicadores sociais de contexto precisam ser considerados.

O emprego de base de dados secundários pode ser um fator limitante ao estudo. As dificuldades nas pesquisas para estabelecer essas associações de forma mais consistente dependem de sobrepor outras limitações, como informações insuficientes ou precárias, o que é frequentemente observado em países de média e média-alta renda (Brasil) e as fragilidades metodológicas inerentes aos estudos transversais e ecológicos.

A análise multinível pretendeu explicar parte da variabilidade apresentada com a introdução das variáveis explanatórias. Além disso, a modelagem possui vantagens específicas, como a de explorar variáveis ao nível de grupo simultaneamente com as variáveis individuais e formular questões a respeito do papel do contexto. Neste estudo, buscou-se verificar a existência de diferença na não realização de cirurgia em câncer de ovário entre as unidades federativas do Brasil, de acordo com as variáveis de densidade médica e de estabelecimentos de saúde, variáveis socioeconômicas e por localização geográfica de tratamento. A observação de uma redução na variância individual e de grupo entre o modelo somente com o intercepto e o modelo com a inclusão das variáveis explanatórias demonstra que o segundo modelo foi capaz de explicar melhor a não-oferta de cirurgia para mulheres com CEO.

A verificação de fatores contextuais, ligados ao grau de agregação (UF's), além dos fatores condicionantes no nível individual, empregados mais frequentemente, foi possível por meio da modelagem multinível. A relevância no campo de tomada de decisão e na avaliação de políticas públicas tornam este tipo de análise valiosa na Saúde Coletiva.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo indicam que a não realização de cirurgia para CEO no estado do Rio de Janeiro está associada a estádios avançados da doença, localização do hospital de tratamento, encaminhamento pelo sistema de saúde público (SUS) e diagnóstico e tratamento prévios. A centralização do cuidado no INCA pode auxiliar na adoção de mais cirurgias em pacientes com CEO e organizar e liderar, por meio de políticas de educação continuada, a atuação de gineco-oncologistas e mesmo de ginecologistas e cirurgiões gerais na abordagem cirúrgica em outros centros do RHC. Esses achados destacam a necessidade de abordar os fatores sociais, econômicos e estruturais que podem influenciar a oferta e o acesso à cirurgia de citorredução no sistema de saúde estadual, visando melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida das pacientes com CEO.

No âmbito nacional, o reconhecimento da diferença entre as UF's do não-recebimento de cirurgia em casos com CEO mostra a importância dos modelos multiníveis. Além disso, a associação independentemente da localização geográfica da paciente (capital versus não-capital) reforçou a desigualdade de oferta de cirurgia, que parece mais relacionada a inexperiência médica e escassez de estruturas de alto volume de casos de CEO.

O cenário exige dos gestores do Sistema Único de Saúde – SUS o máximo esforço, para o enfrentamento desses problemas de grande magnitude, como o câncer de ovário, mediante a feminização do envelhecimento, ao lado de problemas persistentes que estão associados, principalmente, às condições materiais de vida de parcelas consideráveis da população

As desigualdades persistentes e onerosas na saúde precisam ser bem definidas a fim de que as pesquisas e as ações adotadas lidem de forma mais eficiente com as disparidades sociais. A compreensão do conceito de disparidade no câncer é fundamental, com base no pressuposto de que as disparidades sociais na saúde decorrem da desigualdade social e implica na criação de uma política ou agenda de pesquisa multidisciplinar, qualitativa e quantitativa, em desigualdades sociais no câncer. As decisões na área da pesquisa devem se concentrar sobre os tipos de disparidades e aspecto do câncer a serem estudados. Deste modo, os resultados passam a ter maior probabilidade de informar e contribuir para um discurso abrangente na sociedade sobre a extensão, origens e saídas para as injustiças sociais no câncer.

REFERÊNCIAS

ADAMS, G. *et al.* Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy?. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, [s. l.], v. 117, n. 12, p. 1459–1467, 2010.

AKAHIRA, Jun-Ichi *et al.* Prognostic Factors of Stage IV Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Retrospective Study. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 81, n. 3, p. 398–403, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825801961724>. Acesso em: 17 jun. 2023.

ALETTI, Giovanni D. *et al.* Is time to chemotherapy a determinant of prognosis in advanced-stage ovarian cancer?. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 104, n. 1, p. 212–216, 2007.

ALETTI, Giovanni D. *et al.* Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. **Journal of the American College of Surgeons**, [s. l.], v. 208, n. 4, p. 614–620, 2009.

AMIN, Mahul B. *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. **CA: a cancer journal for clinicians**, [s. l.], v. 67, n. 2, p. 93–99, 2017.

ANDERSON, Allison E. *et al.* Rural vs urban residence affects risk-appropriate colorectal cancer screening. **Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 526–533, 2013.

ANGELES, Martina Aida *et al.* Effect of tumor burden and radical surgery on survival difference between upfront, early interval or delayed cytoreductive surgery in ovarian cancer. **Journal of Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 32, n. 6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e78>. Acesso em: 16 maio 2023.

ARRUDA, Natália Martins; MAIA, Alexandre Gori; ALVES, Luciana Correia. Desigualdade no acesso à saúde entre as áreas urbanas e rurais do Brasil: uma decomposição de fatores entre 1998 a 2008. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 34, p. e00213816, 2018. Disponível em: <https://scielosp.org/article/csp/2018.v34n6/e00213816/#>. Acesso em: 25 maio 2023.

AYHAN, Ali *et al.* The preoperative albumin level is an independent prognostic factor for optimally debulked epithelial ovarian cancer. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, [s. l.], v. 296, n. 5, p. 989–995, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4511-9>. Acesso em: 17 jun. 2023.

BABAYEVA, Aygun *et al.* Clinical Outcome After Completion Surgery in Patients With Ovarian Cancer: The Charite Experience. **International Journal of Gynecologic Cancer**, [s. l.], v. 28, n. 8, p. 1491–1497, 2018. Disponível em: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1097/IGC.0000000000001328>. Acesso em: 27 jun. 2023.

BABIC, Ana *et al.* Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. **JAMA oncology**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. e200421, 2020.

BALAYLA, Jacques *et al.* Ever-use of the intra-uterine device and the risk of ovarian cancer. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 848–853, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1789960>. Acesso em: 15 jun. 2023.

BAMIAS, Aristotle *et al.* Prognostic evaluation of tumour type and other histopathological characteristics in advanced epithelial ovarian cancer, treated with surgery and paclitaxel/carboplatin chemotherapy: Cell type is the most useful prognostic factor. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, [s. l.], v. 48, p. 1476–83, 2011.

BARBIERI, Robert L. The endocrinology of the menstrual cycle. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, [s. l.], v. 1154, p. 145–169, 2014.

BARNHOLTZ-SLOAN, Jill S. *et al.* Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 189, n. 4, p. 1120–1127, 2003.

BASTOS, Leonardo Soares; OLIVEIRA, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de; VELASQUE, Luciane de Souza. Obtaining adjusted prevalence ratios from logistic regression models in cross-sectional studies. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 487–495, 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000300487&lng=en&tlng=en. Acesso em: 2 ago. 2022.

BENNETT, Kevin J. *et al.* Cancer screening delivery in persistent poverty rural counties. **Journal of Primary Care & Community Health**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 240–249, 2011.

BERAL, V. *et al.* Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls: Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 371, n. 9609, p. 303–314, 2008.

BERCHUCK, Andrew *et al.* Patterns of gene expression that characterize long-term survival in advanced stage serous ovarian cancers. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, [s. l.], v. 11, n. 10, p. 3686–3696, 2005.

BIRKMEYER, John D. *et al.* Hospital volume and late survival after cancer surgery. **Annals of Surgery**, [s. l.], v. 245, n. 5, p. 777–783, 2007.

BIRKMEYER, J. D.; FINLAYSON, E. V.; BIRKMEYER, C. M. Volume standards for high-risk surgical procedures: potential benefits of the Leapfrog initiative. **Surgery**, [s. l.], v. 130, n. 3, p. 415–422, 2001.

BLAKE, Kelly D. *et al.* Making the Case for Investment in Rural Cancer Control: An Analysis of Rural Cancer Incidence, Mortality, and Funding Trends. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, [s. l.], v. 26, n. 7, p. 992–997, 2017.

BLANCO, Barbara A. *et al.* “Take the Volume Pledge” may result in disparity in access to care. **Surgery**, [s. l.], v. 161, n. 3, p. 837–845, 2017.

BONO, Filippa; CUFFARO, Miranda; GIAIMO, Rosa. Regional Inequalities in Consumption Patterns: A Multilevel Approach to the Case of Italy. **International Statistical Review**, [s. l.], v. 75, n. 1, p. 44–57, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-5823.2006.00004.x>. Acesso em: 28 jul. 2023.

BOOTH, Christopher M. *et al.* The impact of socioeconomic status on stage of cancer at diagnosis and survival: a population-based study in Ontario, Canada. **Cancer**, [s. l.], v. 116, n. 17, p. 4160–4167, 2010.

BOYLE, M. H.; WILLMS, J. D. Multilevel modelling of hierarchical data in developmental studies. **Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 141–162, 2001.

BRASIL. **Atlas On-line de Mortalidade**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: 8 ago. 2022.

BRASIL. **Diretrizes para a implantação de Complexos Reguladores / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Regulação, Avaliação e Controle de Sistemas**. Brasília: [s. n.], 2006a.

BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Bioestatística, IBGE, Brasília**. [S. l.], 2013a. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 25 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Mantem as habilitações de estabelecimentos de saúde na Alta Complexidade e exclui prazo estabelecido na Portaria nº 140/SAS/MS, de 27 de fevereiro de 2014**. 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/prt0458_07_03_2017.html. Acesso em: 16 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde PNSPI. **Portaria nº 2.528 de 19 de outubro de 2006**. 2006b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt2528_19_10_2006.html. Acesso em: 24 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140_27_02_2014.html. Acesso em: 25 jun. 2023.

BRASIL. **Presidência da República**. DEFINIÇÃO, PRAZO, TRATAMENTO MEDICO, CANCER, (SUS). 22 nov. 2012. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=12732&ano=2012&ato=276cXUq1kMVpWT8c5>. Acesso em: 21 abr. 2023.

BRASIL. **Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil**. [S. l.], 2013b. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/acervo/atlas>. Acesso em: 7 abr. 2023.

BRAY, Freddie *et al.* Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. **The Lancet. Oncology**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 790–801, 2012.

BRAY, Freddie *et al.* The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. **Cancer**, [s. l.], v. 127, n. 16, p. 3029–3030, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.33587>. Acesso em: 8 abr. 2023.

BRAZERT, Maciej *et al.* New markers for regulation of transcription and macromolecule metabolic process in porcine oocytes during in vitro maturation. **Molecular Medicine Reports**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 1537–1551, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7002967/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

BRIERLEY, James; GOSPODAROWICZ, Mary K.; WITTEKIND, Christian (org.). **TNM classification of malignant tumours**. Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2017.

BRISTOW, Robert E. *et al.* A Risk-Adjusted Model for Ovarian Cancer Care and Disparities in Access to High-Performing Hospitals. **Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 135, n. 2, p. 328–339, 2020. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000003665>. Acesso em: 2 ago. 2022.

BRISTOW, Robert E. *et al.* Adherence to Treatment Guidelines for Ovarian Cancer as a Measure of Quality Care. **Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 121, n. 6, p. 1226, 2013. Disponível em: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2013/06000/Adherence_to_Treatment_Guidelines_for_Ovarian.13.aspx. Acesso em: 13 abr. 2023.

BRISTOW, Robert E. *et al.* Analysis of racial disparities in stage IIIC epithelial ovarian cancer care and outcomes in a tertiary gynecologic oncology referral center. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 122, n. 2, p. 319–323, 2011.

BRISTOW, Robert E. *et al.* Centralization of care for patients with advanced-stage ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis. **Cancer**, [s. l.], v. 109, n. 8, p. 1513–1522, 2007a.

BRISTOW, Robert E. *et al.* Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: A systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 104, n. 2, p. 480–490, 2007b. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825806009115>. Acesso em: 18 jun. 2023.

BRISTOW, R. E. *et al.* Disparities in Ovarian Cancer Care Quality and Survival According to Race and Socioeconomic Status. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 105, n. 11, p. 823–832, 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djt065>. Acesso em: 2 ago. 2022.

BRISTOW, Robert E. *et al.* High-volume ovarian cancer care: survival impact and disparities in access for advanced-stage disease. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 132, n. 2, p. 403–410, 2014a.

BRISTOW, Robert E. *et al.* Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on Ovarian Cancer Treatment and Survival. **Journal of the American College of Surgeons**, [s. l.], v. 220, n. 5, p. 940–950, 2015a. Disponível em: <https://journals.lww.com/00019464-201505000-00019>. Acesso em: 8 abr. 2023.

- BRISTOW, Robert E. *et al.* Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 115, n. 3, p. 334–338, 2009. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825809006696>. Acesso em: 2 ago. 2022.
- BRISTOW, Robert E. *et al.* Sociodemographic disparities in advanced ovarian cancer survival and adherence to treatment guidelines. **Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 125, n. 4, p. 833–842, 2015b.
- BRISTOW, Robert E. *et al.* Spatial analysis of adherence to treatment guidelines for advanced-stage ovarian cancer and the impact of race and socioeconomic status. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 134, n. 1, p. 60–67, 2014b. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825814008038>. Acesso em: 2 ago. 2022.
- BRISTOW, Robert E. *et al.* Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 1248–1259, 2002. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2002.20.5.1248>. Acesso em: 18 jun. 2023.
- BRISTOW, Robert E. *et al.* The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 118, n. 3, p. 262–267, 2010.
- BRISTOW, Robert E.; ZAHURAK, Marianna L.; IBEANU, Okechukwu A. Racial disparities in ovarian cancer surgical care: A population-based analysis. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 121, n. 2, p. 364–368, 2011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825810012540>. Acesso em: 2 ago. 2022.
- BRYANT, Andrew *et al.* Impact of residual disease as a prognostic factor for survival in women with advanced epithelial ovarian cancer after primary surgery. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. CD015048, 2022.
- CABASAG, Citadel J. *et al.* Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and Human Development Index using GLOBOCAN 2020. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 151, n. 9, p. 1535–1541, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.34002>. Acesso em: 23 maio 2023.
- CALLE, Eugenia E. *et al.* Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 348, n. 17, p. 1625–1638, 2003.
- CAMACHO, Fabian T. *et al.* Impact of patient race and geographical factors on initiation and adherence to adjuvant endocrine therapy in medicare breast cancer survivors. **Medicine**, [s. l.], v. 96, n. 24, p. e7147, 2017.
- CARNEY, Michael E. *et al.* A Population-Based Study of Patterns of Care for Ovarian Cancer: Who Is Seen by a Gynecologic Oncologist and Who Is Not?. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 84, n. 1, p. 36–42, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825801964601>. Acesso em: 22 maio 2023.

CARROLL, Cibele Barbosa; GOMIDE, Marcia. Análise de redes na regulação do tratamento do câncer do aparelho digestivo. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 36, p. e00041518, 2019. Disponível em:

<http://www.scielo.br/j/csp/a/JGKX7HNQPbzLHKh9YbvCp4n/?lang=pt>. Acesso em: 9 abr. 2023.

CARVALHO, André L. *et al.* Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. **Head & Neck**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 31–38, 2004.

CASAGRANDE, J. T. *et al.* “Incessant ovulation” and ovarian cancer. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 2, n. 8135, p. 170–173, 1979.

CASTRO, Marcia C *et al.* Brazil’s unified health system: the first 30 years and prospects for the future. **The Lancet**, [s. l.], v. 394, n. 10195, p. 345–356, 2019. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619312437>. Acesso em: 28 maio 2023.

CHAN, John K. *et al.* Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. **Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 108, n. 3 Pt 1, p. 521–528, 2006.

CHAN, John K. *et al.* Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. **Cancer**, [s. l.], v. 112, n. 10, p. 2202–2210, 2008.

CHAN, John K. *et al.* Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important?. **Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 102, n. 1, p. 156–161, 2003.

CHAN, John K. *et al.* The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 116, n. 3, p. 301–306, 2010.

CHAN, J K *et al.* The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13 918 patients. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 96, n. 12, p. 1817–1822, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2359970/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

CHANG, Lin-Chau *et al.* Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. e0194993, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0194993>. Acesso em: 22 maio 2023.

CHANG, Suk-Joon *et al.* Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. **Journal of Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 336, 2015. Disponível em: <https://ejgo.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2015.26.4.336>. Acesso em: 5 jun. 2023.

CHARKHCHI, Parsa *et al.* CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. **Cancers**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. 3730, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7763876/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

CHARLTON, Mary *et al.* Challenges of Rural Cancer Care in the United States. **Oncology (Williston Park, N.Y.)**, [s. l.], v. 29, n. 9, p. 633–640, 2015.

CHASE, Dana M. *et al.* Disparities in the allocation of treatment in advanced ovarian cancer: are there certain patient characteristics associated with nonstandard therapy?. **Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 119, n. 1, p. 68–77, 2012.

CHEN, Chien An *et al.* Survival benefit of patients with early-stage ovarian carcinoma treated with paclitaxel chemotherapeutic regimens. **Journal of Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. e16, 2018.

CHETRIT, Angela *et al.* Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 20–25, 2008.

CHO, Kathleen R.; SHIH, Ie-Ming. Ovarian Cancer. **Annual review of pathology**, [s. l.], v. 4, p. 287–313, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2679364/>. Acesso em: 17 jun. 2023.

CLIBY, William A. *et al.* Ovarian cancer in the United States: Contemporary patterns of care associated with improved survival. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 136, n. 1, p. 11–17, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825814014073>. Acesso em: 24 jun. 2023.

COLEMAN, Robert L. *et al.* Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet. Oncology**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 779–791, 2017.

COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF OVARIAN CANCER *et al.* Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. **The Lancet. Oncology**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 946–956, 2012.

COLOMBO, Nicoletta *et al.* Ovarian cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, [s. l.], v. 60, n. 2, p. 159–179, 2006.

COUCH, Fergus J. *et al.* Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. **JAMA oncology**, [s. l.], v. 3, n. 9, p. 1190–1196, 2017.

COWAN, Renee A. *et al.* Is It Time to Centralize Ovarian Cancer Care in the United States?. **Annals of Surgical Oncology**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 989–993, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4938-9>. Acesso em: 29 maio 2023.

CRAWFORD, Simon C. *et al.* Does Aggressive Surgery Only Benefit Patients With Less Advanced Ovarian Cancer? Results From an International Comparison Within the SCOTROC-1 Trial. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 23, n. 34, p. 8802–8811, 2005. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.02.1287>. Acesso em: 18 jun. 2023.

CRONIN, Kathleen A. *et al.* Racial Disparities in the Receipt of Guideline Care and Cancer Deaths for Women with Ovarian Cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research**,

Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 539–545, 2019.

DABI, Yohann *et al.* Patients with stage IV epithelial ovarian cancer: understanding the determinants of survival. **Journal of Translational Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 134, 2020.

DAHM-KÄHLER, Pernilla *et al.* Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 142, n. 2, p. 211–216, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825816307545>. Acesso em: 2 ago. 2022.

DAVENPORT, Clare F. *et al.* Diagnostic Models Combining Clinical Information, Ultrasound and Biochemical Markers for Ovarian Cancer: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. **Cancers**, [s. l.], v. 14, n. 15, p. 3621, 2022.

DE GRAEFF, P *et al.* Modest effect of p53, EGFR and HER-2/neu on prognosis in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 101, n. 1, p. 149–159, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2713689/>. Acesso em: 17 jun. 2023.

DE OLIVEIRA, Nayara Priscila Dantas *et al.* A multilevel assessment of the social determinants associated with the late stage diagnosis of breast cancer. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 2712, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-82047-0>. Acesso em: 3 abr. 2023.

DEL PINO, Guido. The Unifying Role of Iterative Generalized Least Squares in Statistical Algorithms. **Statistical Science**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 394–403, 1989. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/2245853>. Acesso em: 19 ago. 2023.

DELGA, Berenice *et al.* 30 Years of Experience in the Management of Stage III and IV Epithelial Ovarian Cancer: Impact of Surgical Strategies on Survival. **Cancers**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 768, 2020.

DENG, Ting *et al.* A prospective randomized multicenter trial for lymphadenectomy in early-stage ovarian cancer: LOVE study. **Journal of Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. e52, 2023.

DI RE, F.; BAIOCCHI, G. Value of lymph node assessment in ovarian cancer: Status of the art at the end of the second millennium. **International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 435–442, 2000.

DIAZ, Elena S.; KARLAN, Beth Y.; LI, Andrew J. Obesity-associated adipokines correlate with survival in epithelial ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 129, n. 2, p. 353–357, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825813000772>. Acesso em: 17 jun. 2023.

DIEZ ROUX, A V. A glossary for multilevel analysis. **Journal of Epidemiology & Community Health**, [s. l.], v. 56, n. 8, p. 588–594, 2002. Disponível em: <https://jech.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jech.56.8.588>. Acesso em: 6 maio 2023.

DILLEY, Sarah *et al.* Do differences in medical comorbidities and treatment impact racial disparities in epithelial ovarian cancer?. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 149, n. 1, p. 49–52, 2018.

DILLEY, James *et al.* Ovarian cancer symptoms, routes to diagnosis and survival - Population cohort study in the “no screen” arm of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 158, n. 2, p. 316–322, 2020.

DODGE, J. E. *et al.* Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. **Current Oncology (Toronto, Ont.)**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. e244-257, 2012.

DOOGAN, N. J. *et al.* A growing geographic disparity: Rural and urban cigarette smoking trends in the United States. **Preventive Medicine**, [s. l.], v. 104, p. 79–85, 2017.

DU, X. L. *et al.* Ethnic differences in socioeconomic status, diagnosis, treatment, and survival among older women with epithelial ovarian cancer. **International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 660–669, 2008.

DU BOIS, Andreas *et al.* Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 112, n. 2, p. 422–436, 2009.

DU BOIS, A. *et al.* Versorgungsstruktur, Qualitätssicherung und klinische Studien beim invasiven Ovarialkarzinom in Deutschland — Aktionsprogramm QS-OVAR der AGO und Aktivitäten der AGO-Studiengruppe. In: KREIENBERG, Rolf *et al.* (org.). **Management des Ovarialkarzinoms: Interdisziplinäres Vorgehen**. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009. (Onkologie aktuell). p. 325–338. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-540-68857-0_22. Acesso em: 28 jun. 2023.

EARLE, Craig C. *et al.* Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. **Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 98, n. 3, p. 172–180, 2006.

EITAN, Ram *et al.* The clinical significance of malignant pleural effusions in patients with optimally debulked ovarian carcinoma. **Cancer**, [s. l.], v. 103, n. 7, p. 1397–1401, 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.20920>. Acesso em: 17 dez. 2023.

ELATTAR, Ahmed *et al.* Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2011, n. 8, p. CD007565, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457688/>. Acesso em: 22 maio 2023.

ELIT, Laurie *et al.* Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. **Cancer**, [s. l.], v. 101, n. 9, p. 1926–1935, 2004.

ENGELEN, Mirjam J. A. *et al.* Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. **Cancer**, [s. l.], v. 106, n. 3, p. 589–598, 2006.

ESLAYOLA, Cecilia *et al.* When and Who Should Perform Epithelial Ovarian Cancer Surgery?. **International Journal of Gynecologic Cancer**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 594–599, 2018. Disponível em: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1097/IGC.0000000000001188>. Acesso em: 7 jun. 2023.

EZEOKÉ, Ogochukwu M. *et al.* Associations Between Race/Ethnicity, Language, and Enrollment on Cancer Research Studies. **The Oncologist**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 131–138, 2023.

FADER, Amanda Nickles; ROSE, Peter G. Role of Surgery in Ovarian Carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 25, n. 20, p. 2873–2883, 2007. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.11.0932>. Acesso em: 17 jun. 2023.

FAIRFIELD, Kathleen M. *et al.* Regional variation in cancer-directed surgery and mortality among women with epithelial ovarian cancer in the Medicare population. **Cancer**, [s. l.], v. 116, n. 20, p. 4840–4848, 2010.

FALCONER, Henrik *et al.* Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. **Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 107, n. 2, p. dju410, 2015.

FERLAY, Jacques *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 149, n. 4, p. 778–789, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.33588>. Acesso em: 23 maio 2023.

FIGO. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, [s. l.], v. 105, n. 1, p. 3–4, 2009.

FISHER, Elliott S. *et al.* The implications of regional variations in Medicare spending. Part 1: the content, quality, and accessibility of care. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 138, n. 4, p. 273–287, 2003a.

FISHER, Elliott S. *et al.* The implications of regional variations in Medicare spending. Part 2: health outcomes and satisfaction with care. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], v. 138, n. 4, p. 288–298, 2003b.

FONSECA, Bruna de Paula *et al.* Geographic accessibility to cancer treatment in Brazil: A network analysis. **The Lancet Regional Health - Americas**, [s. l.], v. 7, p. 100153, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667193X21001496>. Acesso em: 30 mar. 2023.

FONTANELLI, R. *et al.* The role of appendectomy in surgical procedures for ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 42–44, 1992. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/009082589290193M>. Acesso em: 18 jun. 2023.

FOUTZ, Julia; ARTIGA, Samantha; GARFIELD, Rachel. The Role of Medicaid in Rural America. **The Henry J. Kaiser Family Foundation**, [s. l.], 2017.

FRITZ, April *et al.* International classification of diseases for oncology. **Classification internationale des maladies pour l'oncologie**, Geneva, 2000. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42344>.

FUNG-KEE-FUNG, M. *et al.* The optimal organization of gynecologic oncology services: a systematic review. **Current Oncology**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. e282–e293, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530826/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

GADDUCCI, Angiolo *et al.* Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane- plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicenter retrospective Italian study. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 751–758, 2005.

GATES, Margaret A. *et al.* Risk Factors for Epithelial Ovarian Cancer by Histologic Subtype. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 171, n. 1, p. 45–53, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2796984/>. Acesso em: 12 jun. 2023.

GERSTEN, Omer; BARBIERI, Magali. Evaluation of the Cancer Transition Theory in the US, Select European Nations, and Japan by Investigating Mortality of Infectious- and Noninfectious-Related Cancers, 1950–2018. **JAMA network open**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. e215322, 2021.

GIEDE, Kurt Christopher *et al.* Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 99, n. 2, p. 447–461, 2005.

GOEL, Shokhi *et al.* Systematic review of prospective studies focused on regionalization of care in surgical oncology. **Updates in Surgery**, [s. l.], v. 73, n. 5, p. 1699–1707, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01073-9>. Acesso em: 20 jun. 2023.

GOFF, Barbara A. *et al.* Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. **Cancer**, [s. l.], v. 109, n. 10, p. 2031–2042, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22604>. Acesso em: 2 ago. 2022.

GOOIKER, Gea A. *et al.* Quality improvement of pancreatic surgery by centralization in the western part of the Netherlands. **Annals of Surgical Oncology**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 1821–1829, 2011.

GORDON, Alan N. *et al.* Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 95, n. 1, p. 1–8, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825804005232>. Acesso em: 18 jun. 2023.

GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. SECRETARIA DE SAÚDE. **Entendendo a regulação assistencial no estado e município do Rio de Janeiro**. [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.saude.rj.gov.br:443/regulacao/complexo-regulador-estadual/regulacao-no-estado-e-municipio>. Acesso em: 29 ago. 2023.

GRABOWSKI, Jacek P. *et al.* Outcome of immediate re-operation or interval debulking after chemotherapy at a gynecologic oncology center after initially incomplete cytoreduction of

advanced ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 126, n. 1, p. 54–57, 2012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825812002387>. Acesso em: 27 jun. 2023.

GRONLUND, Bo *et al.* Performance status rather than age is the key prognostic factor in second-line treatment of elderly patients with epithelial ovarian carcinoma. **Cancer**, [s. l.], v. 94, n. 7, p. 1961–1967, 2002. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.10385>. Acesso em: 17 jun. 2023.

HANKER, L. C. *et al.* The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. **Annals of Oncology**, [s. l.], v. 23, n. 10, p. 2605–2612, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419379773>. Acesso em: 18 jun. 2023.

HANNIBAL, Charlotte Gerd *et al.* A binary histologic grading system for ovarian serous carcinoma is an independent prognostic factor: a population-based study of 4317 women diagnosed in Denmark 1978-2006. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 125, n. 3, p. 655–660, 2012.

HANSEN, Jessy M. *et al.* A healthy lifestyle and survival among women with ovarian cancer. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 147, n. 12, p. 3361–3369, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.33155>. Acesso em: 25 jun. 2023.

HARLAN, Linda C.; CLEGG, Limin X.; TRIMBLE, Edward L. Trends in surgery and chemotherapy for women diagnosed with ovarian cancer in the United States. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 21, n. 18, p. 3488–3494, 2003.

HARTER, Philipp *et al.* Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 121, n. 3, p. 615–619, 2011a.

HARTER, Philipp *et al.* Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. **International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 289–295, 2011b.

HARTER, Philipp *et al.* Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 385, n. 23, p. 2123–2131, 2021.

HARTER, Philipp *et al.* Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. **Annals of Surgical Oncology**, [s. l.], v. 13, n. 12, p. 1702–1710, 2006.

HASHIBE, Mia *et al.* Disparities in cancer survival and incidence by metropolitan versus rural residence in Utah. **Cancer Medicine**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 1490–1497, 2018.

HENLEY, S. Jane *et al.* Invasive Cancer Incidence, 2004-2013, and Deaths, 2006-2015, in Nonmetropolitan and Metropolitan Counties - United States. **Morbidity and Mortality**

Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C.: 2002), [s. l.], v. 66, n. 14, p. 1–13, 2017.

HEUBLEIN, Sabine *et al.* Current Treatment Practices and Prognostic Factors in Early-Stage Ovarian Cancer-An Analysis of the NOGGO/JAGO. **Cancers**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 2038, 2023.

HIU, Shaun *et al.* Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. CD007697, 2022.

HOFSTETTER, G. *et al.* The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma - analysis of patient data in the prospective OVCAD study. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 131, n. 1, p. 15–20, 2013.

HOLSCHNEIDER, Christine H.; BEREK, Jonathan S. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. **Seminars in Surgical Oncology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 3–10, 2000. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1098-2388\(200007/08\)19:1<3::AID-SSU2>3.0.CO;2-S](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1098-2388(200007/08)19:1<3::AID-SSU2>3.0.CO;2-S). Acesso em: 15 jun. 2023.

HOROWITZ, Neil S. *et al.* Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 33, n. 8, p. 937–943, 2015.

HOSSEINPOOR, Ahmad Reza; BERGEN, Nicole; SCHLOTHEUBER, Anne. Promoting health equity: WHO health inequality monitoring at global and national levels. **Global Health Action**, [s. l.], v. 8, p. 10.3402/gha.v8.29034, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576419/>. Acesso em: 30 jun. 2023.

IARC. **Global Cancer Observatory**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 8 ago. 2022.

IBGE. **Censo Demográfico 2000. Características da população e dos domicílios - Resultados do universo**. [S. l.: s. n.], 2001. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/linguaeliteratura/article/view/114570>. Acesso em: 29 ago. 2023.

INCA. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. [S. l.: s. n.], 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 8 abr. 2023.

INCA. Integrador RHC: ferramenta para a Vigilância Hospitalar de Câncer no Brasil. [s. l.], 2011. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Integrador_RHC.pdf. Acesso em: 18 abr. 2023.

INCA. **Registros hospitalares de câncer: planejamento e gestão**. 2a edição revista e atualizada. Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2010.

INTERNATIONAL COLLABORATIVE OVARIAN NEOPLASM GROUP. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 360, n. 9332, p. 505–515, 2002.

IVANTSOV, Alexandr O. Pathological response of ovarian cancer to neoadjuvant chemotherapy. **Chinese Clinical Oncology**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 59–59, 2018. Disponível em: <https://cco.amegroups.org/article/view/21861>. Acesso em: 4 set. 2023.

JAABACK, Kenneth; JOHNSON, Nick; LAWRIE, Theresa A. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2016, n. 1, p. CD005340, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8602974/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

JEMAL, Ahmedin *et al.* Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [s. l.], v. 19, n. 8, p. 1893–1907, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0437>. Acesso em: 22 jun. 2023.

JOCKO, Jennifer A.; SHENASSA, Hassan; SINGH, Sukhbir S. The Role of Appendectomy in Gynaecologic Surgery: A Canadian Retrospective Case Series. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 44–48, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1701216315310471>. Acesso em: 18 jun. 2023.

JOHNSON, Christine C *et al.* The Epidemiology of CA-125 in Women without Evidence of Ovarian Cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. **Gynecologic oncology**, [s. l.], v. 110, n. 3, p. 383–389, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3744195/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

JONES, A. P. *et al.* Travel time to hospital and treatment for breast, colon, rectum, lung, ovary and prostate cancer. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, [s. l.], v. 44, n. 7, p. 992–999, 2008.

JØRGENSEN, Trine Lembrecht *et al.* Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 127, n. 2, p. 367–374, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825812004957>.

KAJIYAMA, Hiroaki *et al.* Long-Term Clinical Outcome of Patients With Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: Is it the Same for Each Histological Type?. **International Journal of Gynecologic Cancer**, [s. l.], v. 22, n. 3, 2012. Disponível em: <https://ijgc.bmj.com/content/22/3/394>. Acesso em: 17 jun. 2023.

KARANTH, Shama *et al.* Race, Socioeconomic Status, and Health-Care Access Disparities in Ovarian Cancer Treatment and Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. **JNCI cancer spectrum**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. pkz084, 2019.

KEHOE, Sean. FIGO staging in ovarian carcinoma and histological subtypes. **Journal of Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 31, n. 4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e70>. Acesso em: 16 jun. 2023.

KEHOE, Sean *et al.* Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. **The Lancet**, [s. l.], v. 386, n. 9990, p. 249–257, 2015. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)62223-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)62223-6/abstract). Acesso em: 18 jun. 2023.

KHAZAEI, Zaher *et al.* Worldwide incidence and mortality of ovarian cancer and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN sources and methods 2018. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, [s. l.], p. E174 Pages, 2021. Disponível em: <https://www.jpmmh.org/index.php/jpmmh/article/view/1606>. Acesso em: 11 abr. 2023.

KIADALIRI, Aliasghar A. Social disparity in breast and ovarian cancer incidence in iran, 2003-2009: a time trend province-level study. **Journal of Breast Cancer**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 372–377, 2013.

KIM, Ayako *et al.* Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 14, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-31-14>. Acesso em: 17 jun. 2023.

KOLAHDOOZ, Fariba *et al.* Meat, fish, and ovarian cancer risk: results from 2 Australian case-control studies, a systematic review, and meta-analysis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 91, n. 6, p. 1752–1763, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28415>. Acesso em: 15 jun. 2023.

KOMMOSS, S. *et al.* Prognostic impact of additional extended surgical procedures in advanced-stage primary ovarian cancer. **Annals of Surgical Oncology**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 279–286, 2010.

KOTTMEIER, H.L. Classification and Staging of Malignant Tumours in the Female Pelvis. **Int J Gynecol Obstet**, [s. l.], v. 9, p. 172, 1971. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3109/00016347109157278>. Acesso em: 16 jun. 2023.

KRAJC, Kaja *et al.* Marital status and survival in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. **Cancer Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 1685–1708, 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cam4.5003>. Acesso em: 3 jul. 2023.

KRIEGER, Nancy. Defining and investigating social disparities in cancer: critical issues. **Cancer causes & control: CCC**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 5–14, 2005.

KRIEGER, N. *et al.* Racism, sexism, and social class: implications for studies of health, disease, and well-being. **American Journal of Preventive Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 6 Suppl, p. 82–122, 1993.

KUMPULAINEN, Salla *et al.* Surgical treatment of ovarian cancer in different hospital categories--a prospective nation-wide study in Finland. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 388–395, 2006.

KURMAN, Robert J.; SHIH, Ie-Ming. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. **The American Journal of Pathology**, [s. l.], v. 186, n. 4, p. 733–747, 2016.

KURNIT, Katherine C.; FLEMING, Gini F.; LENGYEL, Ernst. Updates and New Options in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treatment. **Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 137, n. 1, p. 108–121, 2021.

KURTA, Michelle L. *et al.* Prognosis and Conditional Disease-Free Survival Among Patients With Ovarian Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 32, n. 36, p. 4102–4112, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4265120/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

LA VECCHIA, Carlo. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. **European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 55–62, 2017.

LA VECCHIA, C; FRANCESCHI, S. Oral contraceptives and ovarian cancer. **European Journal of Cancer Prevention**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 297–304, 1999. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/45050596>. Acesso em: 15 jun. 2023.

LACEY, Jr, James V. *et al.* Menopausal Hormone Replacement Therapy and Risk of Ovarian Cancer. **JAMA**, [s. l.], v. 288, n. 3, p. 334–341, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.334>. Acesso em: 15 jun. 2023.

LANGSETH, H. *et al.* Perineal use of talc and risk of ovarian cancer. **Journal of Epidemiology & Community Health**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 358–360, 2008. Disponível em: <https://jech.bmj.com/content/62/4/358>. Acesso em: 15 jun. 2023.

LANGSTRAAT, Carrie; CLIBY, William A. Considerations in the Surgical Management of Ovarian Cancer in the Elderly. **Current Treatment Options in Oncology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 12–21, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11864-012-0216-2>. Acesso em: 24 jun. 2023.

LARSEN, Klaus; MERLO, Juan. Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 161, n. 1, p. 81–88, 2005.

LATAIFEH, Isam *et al.* Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [s. l.], v. 45, n. 3, p. 211–214, 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1479-828X.2005.00391.x>. Acesso em: 25 jun. 2023.

LAVERGNE, M Ruth *et al.* Variation in the use of palliative radiotherapy at end of life: Examining demographic, clinical, health service, and geographic factors in a population-based study. **Palliative medicine**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 101–110, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701583/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

LEITZMANN, Michael F. *et al.* Prospective study of physical activity and the risk of ovarian cancer. **Cancer causes & control : CCC**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 765–773, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3434951/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

LEMMENS, V. E. P. P. *et al.* Improving outcome for patients with pancreatic cancer through centralization. **The British Journal of Surgery**, [s. l.], v. 98, n. 10, p. 1455–1462, 2011.

LEVINE, Douglas A. *et al.* Cell Proliferation and Apoptosis in BRCA-Associated Hereditary Ovarian Cancer. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 85, n. 3, p. 431–434, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825802966461>. Acesso em: 17 jun. 2023.

LI, Da-Peng *et al.* Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, [s. l.], v. 15, n. 12, p. 4829–4837, 2014.

LI, Yuan-Yuan *et al.* NEK5 regulates cell cycle progression during mouse oocyte maturation and preimplantation embryonic development. **Molecular Reproduction and Development**, [s. l.], v. 86, n. 9, p. 1189–1198, 2019.

LIN, Hao *et al.* Impact of the Time Interval Between Primary Debulking Surgery and Start of Adjuvant Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. **Cancer Management and Research**, [s. l.], v. 13, p. 5413–5422, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/CMAR.S313013>. Acesso em: 9 jun. 2023.

LIU, Emma *et al.* A Quantitative Analysis of the Relationship Between Radiation Therapy Use and Travel Time. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, [s. l.], v. 93, n. 3, p. 710–718, 2015.

LIU, F.W. *et al.* Racial disparities and patterns of ovarian cancer surgical care in California. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 132, n. 1, p. 221–226, 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825813011207>. Acesso em: 7 ago. 2022.

LONG, Beverly *et al.* Impact of race, socioeconomic status, and the health care system on the treatment of advanced-stage ovarian cancer in California. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 212, n. 4, p. 468.e1-468.e9, 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937814021966>. Acesso em: 7 ago. 2022.

LONGACRE, Colleen F. *et al.* Travel, Treatment Choice, and Survival Among Breast Cancer Patients: A Population-Based Analysis. **Women's Health Reports**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 1–10, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7957915/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

LUTGENDORF, Susan K. *et al.* Rural residence is related to shorter survival in epithelial ovarian cancer patients. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 163, n. 1, p. 22–28, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825821006016>. Acesso em: 2 maio 2023.

LYNCH, Henry T. *et al.* Hereditary ovarian carcinoma: Heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. **Molecular Oncology**, [s. l.], v. 3, n. 2, Thematic Issue: The Molecular Biology of Hereditary Ovarian Cancer, p. 97–137, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1574789109000295>. Acesso em: 17 jun. 2023.

MACKAY, Helen J. *et al.* Prognostic Relevance of Uncommon Ovarian Histology in Women With Stage III/IV Epithelial Ovarian Cancer. **International Journal of Gynecologic Cancer**, [s. l.], v. 20, n. 6, 2010. Disponível em: <https://ijgc.bmj.com/content/20/6/945>. Acesso em: 16 jun. 2023.

MARCHETTI, Claudia *et al.* Role of intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer in the platinum-taxane-based era: A meta-analysis. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, [s. l.], v. 136, p. 64–69, 2019. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842818305596>. Acesso em: 18 jun. 2023.

MARKMAN, Maurie *et al.* Impact of Age on Survival of Patients with Ovarian Cancer.

Gynecologic Oncology, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 236–239, 1993. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825883711133>. Acesso em: 17 jun. 2023.

MARKMAN, M. *et al.* Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 389–393, 1991.

MASELLI-SCHOUERI, Jean Henri *et al.* Ovarian cancer mortality: implications of income-inequality and availability of medical doctors in Brazil. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 40, n. 16_suppl, p. e22520–e22520, 2022. Disponível em:

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22520. Acesso em: 1 jul. 2023.

MATTHEWS, Kevin A. *et al.* Health-Related Behaviors by Urban-Rural County Classification — United States, 2013. **MMWR Surveillance Summaries**, [s. l.], v. 66, n. 5, p. 1–8, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829834/>.

Acesso em: 13 jul. 2023.

MAXIMIANO-BARRETO, Madson Alan *et al.* A feminização da velhice: uma abordagem biopsicossocial do fenômeno. **Interfaces Científicas - Humanas e Sociais**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 239–252, 2019. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/humanas/article/view/6076>.

Acesso em: 29 ago. 2023.

MAYER, A. R. *et al.* Ovarian cancer staging: does it require a gynecologic oncologist?.

Gynecologic Oncology, [s. l.], v. 47, n. 2, p. 223–227, 1992.

MCTIERNAN, Anne; IRWIN, Melinda; VONGRUENIGEN, Vivian. Weight, Physical Activity, Diet, and Prognosis in Breast and Gynecologic Cancers. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 28, n. 26, p. 4074–4080, 2010. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2940425/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

MEDEIROS, Lidia R. *et al.* Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 204, n. 1, p. 67.e1–10, 2011.

MEILLEUR, Ashley *et al.* Rural residence and cancer outcomes in the United States: issues and challenges. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 1657–1667, 2013.

MEIRA, Karina Cardoso *et al.* Efeitos da idade-período e coorte na mortalidade por câncer do ovário no Brasil e suas grandes regiões. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 35, p. e00087018, 2019. Disponível em:

<http://www.scielo.br/j/csp/a/hHCKdRNGFHCFNNCdrydNvNg/?lang=pt>. Acesso em: 25 mar. 2023.

MELIN, A. *et al.* Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. **Human Reproduction (Oxford, England)**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 1237–1242, 2006.

MENON, Usha *et al.* Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. **The Lancet**, [s. l.], v. 397, n. 10290, p. 2182–2193, 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(21\)00731-5/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(21)00731-5/fulltext). Acesso em: 29 maio 2023.

MENON, Usha *et al.* Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). **The Lancet. Oncology**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 327–340, 2009.

MERCADO, Cheryl *et al.* Quality of care in advanced ovarian cancer: the importance of provider specialty. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 117, n. 1, p. 18–22, 2010.

MERLO, Juan *et al.* A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: linking the statistical concept of clustering to the idea of contextual phenomenon. **Journal of Epidemiology & Community Health**, [s. l.], v. 59, n. 6, p. 443–449, 2005. Disponível em: <https://jech.bmj.com/content/59/6/443>. Acesso em: 30 jul. 2023.

MERRILL, R. M.; ANDERSON, A. E.; MERRILL, J. G. Racial/ethnic differences in the use of surgery for ovarian cancer in the United States. **Advances in Medical Sciences**, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 93–98, 2010.

MIRZA, Mansoor R. *et al.* Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 375, n. 22, p. 2154–2164, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310>. Acesso em: 18 jun. 2023.

MONK, B. J.; CHAN, J. K. Is intraperitoneal chemotherapy still an acceptable option in primary adjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer?. **Annals of Oncology**, [s. l.], v. 28, 11th International Symposium on Advanced Ovarian Cancer: Optimal Therapy. Update 3 March 2017, Valencia, Spain, p. viii40–viii45, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420346627>. Acesso em: 18 jun. 2023.

MOORMAN, Patricia G. *et al.* Ovulation and Ovarian Cancer: A Comparison of Two Methods for Calculating Lifetime Ovulatory Cycles (United States). **Cancer Causes & Control**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 807–811, 2002. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/3553754>.

MORGAN, Robert J. *et al.* Epithelial ovarian cancer. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 82–113, 2011.

MOTERANI, Vinicius Cesar *et al.* Analysis of the relationship between hospital characteristics and survival in ovarian cancer: A historical cohort. **Journal of Surgical**

Oncology, [s. l.], v. 122, n. 8, p. 1802–1807, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.26186>. Acesso em: 29 ago. 2023.

MOY, Ernest *et al.* Leading Causes of Death in Nonmetropolitan and Metropolitan Areas-United States, 1999-2014. **Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C.: 2002)**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 1–8, 2017.

MUTCH, David G. *et al.* Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 25, n. 19, p. 2811–2818, 2007.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **SEER*Explorer Application**. [S. l.], 2019. Disponível em: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=61&data_type=4&graph_type=5&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&series=9&hdn_sex=3&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0. Acesso em: 15 jun. 2023.

NCCN. **Clinical practice guidelines in oncology: ovarian cancer**. [S. l.], 2022. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Acesso em: 28 maio 2023.

NCI. **National Cancer Institute (NCI)**. [S. l.], 2015. Disponível em: <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-cancer-institute-nci>. Acesso em: 26 jun. 2023.

NORTON, L.; SIMON, R. Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. **Cancer Treatment Reports**, [s. l.], v. 61, n. 7, p. 1307–1317, 1977.

ODICINO, Franco *et al.* History of the FIGO cancer staging system. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, [s. l.], v. 101, n. 2, p. 205–210, 2008.

OLIVEIRA, Evangelina Xavier Gouveia de *et al.* Acesso à assistência oncológica: mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. O caso do câncer de mama. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 27, p. 317–326, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/ft4cP4q9Rhmw774LQy7cFRs/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 21 jun. 2023.

OLSEN, Catherine M. *et al.* Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, [s. l.], v. 43, n. 4, p. 690–709, 2007.

OMRAN, Abdel R. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. **The Milbank Quarterly**, [s. l.], v. 83, n. 4, p. 731–757, 2005.

ONDA, Takashi *et al.* Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, [s. l.], v. 130, p. 114–125, 2020.

OTSUKA, Isao. Mechanisms of High-Grade Serous Carcinogenesis in the Fallopian Tube and Ovary: Current Hypotheses, Etiologic Factors, and Molecular Alterations. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 9, p. 4409, 2021.

OWENS, Lisa Ann *et al.* Gene Expression in Granulosa Cells From Small Antral Follicles From Women With or Without Polycystic Ovaries. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 104, n. 12, p. 6182–6192, 2019.

PAULINO, Eduardo *et al.* Barriers to Primary Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer in Latin America: **International Journal of Gynecological Cancer**, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 1645–1649, 2017. Disponível em: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1097/IGC.0000000000001098>. Acesso em: 6 abr. 2023.

PAULSEN, T. *et al.* Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. **International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society**, [s. l.], v. 16 Suppl 1, p. 11–17, 2006.

PECORELLI, S; BENEDET, J L; CREASMAN, W T. FIGO staging of gynecologic cancer. [s. l.], 1999.

PEÑA, Alexia S. *et al.* Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. **BMC medicine**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 72, 2020.

PENNINGTON, Kathryn P.; SWISHER, Elizabeth M. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 124, n. 2, p. 347–353, 2012.

PETRAGLIA, Felice *et al.* Hormone-dependent gynaecological disorders: a pathophysiological perspective for appropriate treatment. **Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology**, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 235–249, 2008.

PICCART, Martine J. *et al.* Randomized Intergroup Trial of Cisplatin–Paclitaxel Versus Cisplatin–Cyclophosphamide in Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 92, n. 9, p. 699–708, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.699>. Acesso em: 18 jun. 2023.

PIEK, J. M. *et al.* Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. **The Journal of Pathology**, [s. l.], v. 195, n. 4, p. 451–456, 2001.

PIGNATA, S. *et al.* Treatment of recurrent ovarian cancer. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, [s. l.], v. 28, n. suppl_8, p. viii51–viii56, 2017.

PNUD. **Human Development Report**. [S. l.: s. n.], 1990. Disponível em: <https://hdr.undp.org/system/files/documents/hdr1990encompletenostatpdf.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2023.

PÖLCHER, Martin; ZIVANOVIC, Oliver; CHI, Dennis S. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. **Women's Health (London, England)**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 179–190, 2014.

- POMEL, Christophe *et al.* Cytoreductive surgery in ovarian cancer. **Cancer Imaging**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 210–215, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2151328/>. Acesso em: 5 jun. 2023.
- PRADO, Mariângela Cainelli de Oliveira; WUNSCH FILHO, Victor. Câncer feminino: evolução da mortalidade por câncer de mama e do colo do útero em distritos do município de São Paulo, 1985-1999. [s. l.], 2002. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001253419>. Acesso em: 22 jun. 2023.
- PRAT, Jaime. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum☆. [s. l.], p. 5, 2014.
- PROBST, Janice C. *et al.* Person and place: the compounding effects of race/ethnicity and rurality on health. **American Journal of Public Health**, [s. l.], v. 94, n. 10, p. 1695–1703, 2004.
- PROTANI, Melinda M.; NAGLE, Christina M.; WEBB, Penelope M. Obesity and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)**, [s. l.], v. 5, n. 7, p. 901–910, 2012.
- PURDIE, David M. *et al.* Body size and ovarian cancer: case-control study and systematic review (Australia). **Cancer Causes & Control**, [s. l.], v. 12, n. 9, p. 855–863, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1012267619561>. Acesso em: 17 jun. 2023.
- RABBAN, Joseph T.; BELL, Debra A. Current issues in the pathology of ovarian cancer. **The Journal of Reproductive Medicine**, [s. l.], v. 50, n. 6, p. 467–474, 2005.
- READE, Clare; ELIT, Laurie. Trends in gynecologic cancer care in North America. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 107–129, 2012.
- REID, Brett M.; PERMUTH, Jennifer B.; SELLERS, Thomas A. Epidemiology of ovarian cancer: a review. **Cancer Biology & Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 9–32, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365187/>. Acesso em: 12 jun. 2023.
- RICCI, Stephanie *et al.* Geographic disparities in the distribution of the U.S. gynecologic oncology workforce: A Society of Gynecologic Oncology study. **Gynecologic Oncology Reports**, [s. l.], v. 22, p. 100–104, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352578917301182>. Acesso em: 27 jun. 2023.
- RISCH, Harvey A. Hormonal Etiology of Epithelial Ovarian Cancer, With a Hypothesis Concerning the Role of Androgens and Progesterone. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 90, n. 23, p. 1774–1786, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/90.23.1774>. Acesso em: 15 jun. 2023.
- RIZZUTO, Ivana; BEHRENS, Renee F; SMITH, Lesley A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2019, n. 6, p. CD008215, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6579663/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

- ROBERTS, J Kyle. An Introductory Primer on Multilevel and Hierarchical Linear Modeling. **Learning Disabilities**, [s. l.], 2004.
- ROCHON, J.; DU BOIS, A. Clinical research in epithelial ovarian cancer and patients' outcome. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, [s. l.], v. 22 Suppl 7, p. vii16–vii19, 2011.
- ROJAS, Veronica *et al.* Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 17, n. 12, p. 2113, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187913/>. Acesso em: 16 jun. 2023.
- ROSE, P G *et al.* Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 1494–1497, 1998. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1998.16.4.1494>. Acesso em: 18 jun. 2023.
- ROTA, Matteo *et al.* Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. A systematic review and meta-analysis. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 125, n. 3, p. 758–763, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825812002259>. Acesso em: 15 jun. 2023.
- RUBIN, S. C. *et al.* Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germline mutations of BRCA1. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 335, n. 19, p. 1413–1416, 1996.
- SAAVALAINEN, Liisu *et al.* Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. **Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 131, n. 6, p. 1095–1102, 2018.
- SAGAR, Ambuj D; NAJAM, Adil. The human development index: a critical review. **Ecological Economics**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 249–264, 1998. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921800997001687>. Acesso em: 30 jun. 2023.
- SAINZ DE LA CUESTA, R. *et al.* Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 60, n. 2, p. 238–244, 1996.
- SAKI, Sallam *et al.* Barriers to Healthcare Seeking, Beliefs about Ovarian Cancer and the Role of Socio-Economic Position. A Cross-Sectional Multilevel Study in Dubai, A Multicultural Society. **Journal of Public Health Research**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. jphr.2021.2073, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4081/jphr.2021.2073>. Acesso em: 1 set. 2023.
- SALIMA, Siti *et al.* Ovarian Cancer-Self Assessment: An Innovation for Early Detection and Risk Assessment of Ovarian Cancer. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 2643–2647, 2022.
- SALVADOR, Shannon *et al.* The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. **International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 58–64, 2009.

SANT, M. *et al.* EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, [s. l.], v. 14 Suppl 5, p. v61-118, 2003.

SANT, Milena *et al.* Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EUROCORE-5 study. **European Journal of Cancer**, [s. l.], v. 51, n. 15, p. 2191–2205, 2015. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804915007029>. Acesso em: 4 set. 2023.

SCHIEFFER, Mário *et al.* **Demografia Médica no Brasil**. São Paulo, SP: FMUSP, CFM, Cremesp, 2018. Disponível em: <https://jornal.usp.br/wp-content/uploads/DemografiaMedica2018.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2023.

SCHIEFFER, Mário *et al.* **Demografia Médica no Brasil**. [S. l.: s. n.], 2023.

SCHOUTEN, Leo J. *et al.* Height, Body Mass Index, and Ovarian Cancer. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 902–912, 2008. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2572258/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

SCHWARTZ, Dana M. *et al.* The Hidden Consequences of the Volume Pledge: “No Patient Left Behind”? **Annals of Surgery**, [s. l.], v. 265, n. 2, p. 273–274, 2017.

SCULLY, R. E. Pathology of ovarian cancer precursors. **Journal of Cellular Biochemistry. Supplement**, [s. l.], v. 23, p. 208–218, 1995.

SEAGLE, Brandon-Luke L. *et al.* Chemotherapy delay after primary debulking surgery for ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 144, n. 2, p. 260–265, 2017.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. **Plano Estadual de Atenção Oncológica**. [S. l.: s. n.], 2017. Disponível em: <http://www.cib.rj.gov.br/arquivos-para-baixar/boletins-cib/2228-planoatencaooncologicafinal-centrosregionaisdiagnostico-052017/file.html>. Acesso em: 21 mar. 2023.

SEHOULI, Jalid *et al.* Primary Versus Interval Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer: Results From a Systematic Single-Center Analysis. **International Journal of Gynecologic Cancer**, [s. l.], v. 20, n. 8, 2010. Disponível em:

<https://ijgc.bmj.com/content/20/8/1331>. Acesso em: 17 jun. 2023.

SEHOULI, Jalid *et al.* Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: A Randomized Multicenter Phase II Trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 29, n. 2, p. 242–248, 2011. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2009.27.8911>. Acesso em: 18 jun. 2023.

SEIDMAN, Jeffrey D. *et al.* Distribution and case-fatality ratios by cell-type for ovarian carcinomas: a 22-year series of 562 patients with uniform current histological classification. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 136, n. 2, p. 336–340, 2015.

SHAKEEL, Saad *et al.* Care Delivery Patterns, Processes, and Outcomes for Primary Ovarian Cancer Surgery: A Population-Based Review Using a National Administrative Database.

Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 25–33, 2017.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1701216316397535>.

Acesso em: 27 jun. 2023.

SHALOWITZ, David I. *et al.* Non-surgical management of ovarian cancer: Prevalence and implications. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 142, n. 1, p. 30–37, 2016. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825816301585>. Acesso em: 18 maio 2023.

SHALOWITZ, David I.; VINOGRAD, Alexandra M.; GIUNTOLI, Robert L. Geographic access to gynecologic cancer care in the United States. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 138, n. 1, p. 115–120, 2015. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825815008549>. Acesso em: 6 jun. 2023.

SHIMIZU, Yoshio. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma -. **Cancer**, [s. l.], 2000. Disponível em:

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819980301%2982%3A5%3C893%3A%3AAID-CNCR14%3E3.0.CO%3B2-W>.

Acesso em: 16 jun. 2023.

SIEGEL, Rebecca L. *et al.* Cancer statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 72, n. 1, p. 7–33, 2022. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21708>. Acesso em: 16 jun. 2023.

SIEH, Weiva *et al.* Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 579–589, 2013.

SILVA, Davi Messias Conrado da. **Análise do desempenho dos serviços de saúde de atenção oncológica por meio de indicadores, Brasil, 2013**. 2020. - Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/44436>. Acesso em: 25 jun. 2023.

SILVA, Gulnar Azevedo e *et al.* Mortalidade por câncer nas capitais e no interior do Brasil: uma análise de quatro décadas. **Revista de Saúde Pública**, [s. l.], v. 54, p. 126–126, 2020.

Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/180449>. Acesso em: 30 jun. 2023.

SILVA, Gulnar Azevedo e *et al.* The Fraction of Cancer Attributable to Ways of Life, Infections, Occupation, and Environmental Agents in Brazil in 2020. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. e0148761, 2016. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148761>. Acesso em: 15 jun. 2023.

SINGH, Gopal K.; JEMAL, Ahmedin. Socioeconomic and Racial/Ethnic Disparities in Cancer Mortality, Incidence, and Survival in the United States, 1950–2014: Over Six Decades of Changing Patterns and Widening Inequalities. **Journal of Environmental and Public Health**, [s. l.], v. 2017, p. 2819372, 2017.

SØRENSEN, Sofie Sølvsten; MOSGAARD, Berit Jul. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. **Danish Medical Bulletin**, [s. l.], v. 58, n. 11, p. A4331, 2011.

STUART, Gavin C. E. *et al.* 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. **International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 750–755, 2011.

SUNG, Hyuna *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21660>. Acesso em: 8 ago. 2022.

SUSSNER, Katarina M.; JANDORF, Lina; VALDIMARSDOTTIR, Heiddis B. Educational needs about cancer family history and genetic counseling for cancer risk among frontline healthcare clinicians in New York City. **Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 785–793, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403244/>. Acesso em: 3 jul. 2023.

SWIECKI-SIKORA, Allison L; CRAIG, Amaranta D; CHU, Christina S. Financial toxicity in ovarian cancer. **International Journal of Gynecologic Cancer**, [s. l.], v. 32, n. 11, p. 1450, 2022. Disponível em: <http://ijgc.bmj.com/content/32/11/1450.abstract>.

TERPLAN, Mishka *et al.* Does equal treatment yield equal outcomes? The impact of race on survival in epithelial ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 111, n. 2, p. 173–178, 2008.

TERPLAN, Mishka; SMITH, Erica J.; TEMKIN, Sarah M. Race in Ovarian Cancer Treatment and Survival: A Systematic Review with Meta-Analysis. **Cancer Causes & Control**, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 1139–1150, 2009. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/40272083>. Acesso em: 19 jun. 2023.

TETKOVA, Anna *et al.* Follicle-stimulating hormone administration affects amino acid metabolism in mammalian oocytes†. **Biology of Reproduction**, [s. l.], v. 101, n. 4, p. 719–732, 2019.

TEWARI, K. S. *et al.* Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 114–121, 2016.

TIMMERMANS, M. *et al.* Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 150, n. 3, p. 446–450, 2018.

TIMMERS, P. J. *et al.* Understanding the problem of inadequately staging early ovarian cancer. **European Journal of Cancer**, [s. l.], v. 46, n. 5, p. 880–884, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804909009241>. Acesso em: 18 jun. 2023.

TRIMBOS, J. Baptist *et al.* Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. **Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 95, n. 2, p. 113–125, 2003.

TRIMBOS, Baptist *et al.* Surgical Staging and Treatment of Early Ovarian Cancer: Long-term Analysis From a Randomized Trial. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 102, n. 13, p. 982–987, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2911043/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

TUNG, Ko-Hui *et al.* Effect of Anovulation Factors on Pre- and Postmenopausal Ovarian Cancer Risk: Revisiting the Incessant Ovulation Hypothesis. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 161, n. 4, p. 321–329, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/aje/kwi046>. Acesso em: 15 jun. 2023.

URBACH, David R. Pledging to Eliminate Low-Volume Surgery. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 373, n. 15, p. 1388–1390, 2015.

VAN BAAL, J. O. a. M. *et al.* The effect of adjuvant chemotherapy on survival in patients with FIGO stage I high-grade serous ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 153, n. 3, p. 562–567, 2019.

VARGAS, Arturo Novoa. Natural history of ovarian cancer. **ecancermedicalsecience**, [s. l.], v. 8, p. 465, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4176445/>. Acesso em: 9 jul. 2023.

VASCONCELOS, Ana Maria Nogales; GOMES, Marília Miranda Forte. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 539–548, 2012. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1679-49742012000400003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 21 jun. 2023.

VERGOTE, Ignace *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 363, n. 10, p. 943–953, 2010. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0908806>. Acesso em: 7 abr. 2023.

VERGOTE, Ignace *et al.* Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. **The Lancet Oncology**, [s. l.], v. 19, n. 12, p. 1680–1687, 2018. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30566-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30566-7/fulltext). Acesso em: 18 jun. 2023.

VERGOTE, Ignace *et al.* Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. **The Lancet**, [s. l.], v. 357, n. 9251, p. 176–182, 2001. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)03590-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)03590-X/abstract). Acesso em: 18 jun. 2023.

VERLEYE, L.; VERGOTE, I.; VAN DER ZEE, A. G. J. Patterns of care in surgery for ovarian cancer in Europe. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, [s. l.], v. 36, Improving Quality of Cancer Care in Europe, p. S108–S114, 2010. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798310001824>. Acesso em: 8 maio 2023.

VERNOOIJ, Flora *et al.* Specialized and high-volume care leads to better outcomes of ovarian cancer treatment in the Netherlands. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 112, n. 3, p. 455–461, 2009.

VIANA, Ana Luiza d'Ávila *et al.* Regionalization and Health Networks. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 23, p. 1791–1798, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/hy8xWrRVWXQkbZdY8BVt6tf/?lang=en>. Acesso em: 1 set. 2023.

VRIE, Roelien van de *et al.* Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 3, 2019. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009786.pub3/full>. Acesso em: 10 jul. 2023.

WALLIN, A.; ORSINI, N.; WOLK, A. Red and processed meat consumption and risk of ovarian cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 104, n. 7, p. 1196–1201, 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/bjc201149>. Acesso em: 15 jun. 2023.

WANG, Xinyu *et al.* Marital status and survival in epithelial ovarian cancer patients: a SEER-based study. **Oncotarget**, [s. l.], v. 8, n. 51, p. 89040–89054, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687667/>. Acesso em: 3 jul. 2023.

WEEKS, Kristin *et al.* Rural disparities in surgical care from gynecologic oncologists among Midwestern ovarian cancer patients. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 160, n. 2, p. 477–484, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825820341147>. Acesso em: 7 jun. 2023.

WERNESS, B. A. *et al.* Ovarian carcinoma in situ with germline BRCA1 mutation and loss of heterozygosity at BRCA1 and TP53. **Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 92, n. 13, p. 1088–1091, 2000.

WHO. **ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision**. [S. l.]: World Health Organization, 2004. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>. Acesso em: 6 abr. 2023.

WHO. **UN Decade of Healthy Ageing: Plan of Action**. [S. l.], 2020. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020-en.pdf?sfvrsn=b4b75ebc_28. Acesso em: 24 jun. 2023.

WILLIAMS, Faustine; JEANETTA, Stephen; JAMES, Aimee S. Geographical Location and Stage of Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review of the Literature. **Journal of Health Care for the Poor and Underserved**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 1357–1383, 2016.

WINTER, William E. *et al.* Prognostic Factors for Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 25, n. 24, p.

3621–3627, 2007. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.10.2517>. Acesso em: 7 ago. 2022.

WINTER-ROACH, Brett A.; KITCHENER, Henry C.; LAWRIE, Theresa A. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. CD004706, 2012.

WOO, Yin Ling *et al.* Centralisation of services for gynaecological cancers - a Cochrane systematic review. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 126, n. 2, p. 286–290, 2012.

WOUTERS, M. W. J. M. *et al.* Centralization of esophageal cancer surgery: does it improve clinical outcome?. **Annals of Surgical Oncology**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 1789–1798, 2009.

WRIGHT, Jason D. *et al.* Failure to rescue as a source of variation in hospital mortality for ovarian cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 30, n. 32, p. 3976–3982, 2012.

WÜNSCH FILHO, Victor *et al.* Perspectivas da investigação sobre determinantes sociais em câncer. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 18, p. 427–450, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/qcX8GBHMHMpsczmYMxf7TJyG/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 22 jun. 2023.

XU, Linjuan *et al.* Prognostic significance of several biomarkers in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of published studies. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, [s. l.], v. 139, n. 8, p. 1257–1277, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1435-z>. Acesso em: 17 jun. 2023.

YOSHIHARA, Masato *et al.* Prognostic impact of pelvic and para-aortic lymphadenectomy on clinically-apparent stage I primary mucinous epithelial ovarian carcinoma: a multi-institutional study with propensity score-weighted analysis. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 50, n. 2, p. 145–151, 2020.

ZAHND, Whitney E. *et al.* Rural-Urban Differences in Cancer Incidence and Trends in the United States. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 1265–1274, 2018a. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5787045/>. Acesso em: 8 maio 2023.

ZAHND, Whitney E. *et al.* Utility and Generalizability of Multi-State, Population-Based Cancer Registry Data for Rural Cancer Surveillance Research in the United States. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, [s. l.], v. 27, n. 11, p. 1252–1260, 2018b. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6150847/>. Acesso em: 8 maio 2023.

ZAMORANO, Abigail S. *et al.* Community access to primary care is an important geographic disparity among ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery. **Gynecologic Oncology Reports**, [s. l.], v. 44, p. 101075, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352578922001552>. Acesso em: 8 maio 2023.

ZHANG, Yanting *et al.* Global patterns and trends in ovarian cancer incidence: age, period and birth cohort analysis. **BMC Cancer**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 984, 2019. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-6139-6>. Acesso em: 31 out. 2022.

ZHU, Ruo-Yan; WONG, Yee-Chee; YONG, Eu-Leong. Sonographic evaluation of polycystic ovaries. **Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology**, [s. l.], v. 37, p. 25–37, 2016.

ZIVANOVIC, Oliver *et al.* Advanced cytoreductive surgery: American perspective. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 114, n. 2 Suppl, p. S3-9, 2009.

ZIK, B. *et al.* Effect of tamoxifen on the Notch signaling pathway in ovarian follicles of mice. **Biotechnic & Histochemistry: Official Publication of the Biological Stain Commission**, [s. l.], v. 94, n. 6, p. 410–419, 2019.

ZUBROD, Charles G. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. **Journal of Chronic Diseases**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 7–33, 1960. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0021968160901375>. Acesso em: 17 jun. 2023.

ZULLIG, Leah L. *et al.* Enrollment and Racial Disparities in Cancer Treatment Clinical Trials in North Carolina. **North Carolina Medical Journal**, [s. l.], v. 77, n. 1, p. 52–58, 2016.

APÊNDICE A – ANÁLISES ADICIONAIS DO ESTUDO BRASIL

Tabela 1 Apêndice A - Valores dos efeitos aleatórios u_j por Unidade da Federação segundo códigos do IBGE:

Códigos UF	Unidades da Federação	UF	Intercepto
11	Rondônia	RO	0.14403872
12	Acre	AC	0.55276570
13	Amazonas	AM	-0.53729336
14	Roraima	RR	-0.19336225
15	Pará	PA	0.43592762
16	Amapá	AP	-0.28288628
17	Tocantins	TO	-0.26261078
21	Maranhão	MA	-0.35427948
22	Piauí	PI	-0.21266351
23	Ceará	CE	0.24271913
24	Rio Grande do Norte	RN	-0.64392423
25	Paraíba	PB	0.44564677
26	Pernambuco	PE	-0.22363562
27	Alagoas	AL	0.16353199
28	Sergipe	SE	0.20884959
29	Bahia	BA	-0.17111529
31	Minas Gerais	MG	-0.04885916
32	Espírito Santo	ES	-0.24229275
33	Rio de Janeiro	RJ	-0.03194302
41	Paraná	PR	-0.11977985
42	Santa Catarina	SC	0.54216594
43	Rio Grande do Sul	RS	0.21620806
50	Mato Grosso do Sul	MS	0.07907357
51	Mato Grosso	MT	0.58530943
53	Distrito Federal	DF	-0.05785538

Quadro 1 Apêndice A. Saídas dos Modelos pelo Software R, v.4.2.3, na Construção do Modelo de Poisson Multinível:

Cirurgia				
Modelos	Preditores	Razão de Prevalência (<i>proxy</i> de Razão de Taxa de Incidência)	IC 95%	Valor de p
Modelo Nulo sem Hierarquia	Intercepto	0,32	0,30 – 0,33	< 0,001
	Observações 5173			
	R ² Nagelgerke 0,000			
	Log da Verossimilhança	-3535,418 (g.l. = 1)		
Modelo0	Intercepto	0,32	0,27 – 0,38	< 0,001
	Efeitos Aleatórios	–	–	–
	σ^2	1,42		
	$\tau_{00\text{estados}}$	0,15		
Modelo Nulo Multinível	CCI	0,09		
	N_{estados}	25		
	Observações	5173		
	R ² Marginal / R ² Condicional	0,000 / 0,094		
	Log da Verossimilhança	- 3491,398 (g.l. = 2)		
Teste da Verossimilhança	- 2*(logLikmodelo1 – logLikmodelo0)	88.04		< 0,001

Abreviações: Log: logaritmo; g.l. : graus de liberdade; σ^2 : ; $\tau_{00\text{estados}}$: componente da variância entre os estados; CCI: coeficiente de correlação intraclasse; *logLik*: *log-Likelihood*