

## PREVALÊNCIA E MORTALIDADE DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO SEGUNDO OS ESTÁGIOS REPRODUTIVOS DO STRAW+10: REVISÃO INTEGRATIVA

### PREVALENCE AND MORTALITY OF CERVICAL CANCER ACCORDING TO THE REPRODUCTIVE STAGES OF STRAW+10: AN INTEGRATIVE REVIEW

Patrícia Souza da Rocha<sup>1</sup>  
Luiz Henrique de Aquino Serudo<sup>2</sup>

**RESUMO:** O objetivo deste estudo foi avaliar se há diferenças na prevalência e mortalidade por câncer do colo do útero (CCU) entre as fases do envelhecimento reprodutivo feminino, com base nos critérios fisiológicos do sistema STRAW+10. O mapeamento foi conduzido a partir da idade média das mulheres descrita em cada artigo selecionado, buscando compatibilizar os diferentes recortes etários e distribuí-los nas fases fisiológicas definidas pelo sistema: pré-menopausa, transição menopausal e pós-menopausa. Os resultados evidenciaram maior concentração de casos e óbitos nas fases de transição e pós-menopausa (50-59 anos), períodos de instabilidade endócrina e esgotamento folicular, nos quais a redução do estrogênio e o aumento do FSH comprometem a resposta imunológica. Evidências complementares indicaram variações imunes associadas à citocina TGF- $\beta$ , que favorecem a progressão do HPV para formas invasivas. Conclui-se que o estágio de transição-pós foi o mais afetado pela letalidade do CCU e que a incorporação do STRAW+10 nas análises epidemiológicas representa um avanço metodológico relevante para futuras pesquisas e políticas de rastreamento voltadas à saúde reprodutiva feminina.

1869

**Palavras-chave:** Câncer do colo do útero. STRAW+10. Envelhecimento reprodutivo. Mortalidade.

**ABSTRACT:** The aim of this study was to evaluate whether there are differences in the prevalence and mortality from cervical cancer (CCU) between the phases of female reproductive aging, based on the physiological criteria of the STRAW+10 system. The mapping was conducted using the average age of women described in each selected article, seeking to reconcile the different age ranges and distribute them across the physiological phases defined by the system: pre-menopause, menopausal transition, and post-menopause. The results showed a higher concentration of cases and deaths in the transition and post-menopausal phases (50-59 years), periods of endocrine instability and follicular depletion, in which the reduction of estrogen and the increase in FSH compromise the immune response. Complementary evidence indicated immune variations associated with the cytokine TGF- $\beta$ , which favor the progression of HPV to invasive forms. It is concluded that the post-transition stage was the most affected by cervical cancer lethality and that the incorporation of STRAW+10 into epidemiological analyses represents a relevant methodological advance for future research and screening policies focused on women's reproductive health.

**Keywords:** Cervical cancer. STRAW+10. Reproductive aging. Mortality.

<sup>1</sup>Graduanda em Biomedicina pela Universidade Nilton Lins.

<sup>2</sup> Orientador do curso de Biomedicina pela Universidade Nilton Lins, Fisioterapeuta graduado pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Mestre em Ciências do Movimento Humano – UFAM. Professor Auxiliar I - Universidade Nilton Lins.

## I INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero (CCU) configura-se como um grave problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de mortalidade entre as mulheres, sobretudo em países em desenvolvimento. Apesar dos avanços no rastreamento e no tratamento, ainda ocupa posição de destaque entre os tipos mais incidentes no público feminino (Zhao *et al.*, 2024).

Em 2022, foram registrados aproximadamente 662.301 novos casos e 348.874 óbitos no mundo, correspondendo a taxas padronizadas de incidência de 14,1 por 100.000 mulheres e de mortalidade de 7,1 por 100.000, conforme dados da *International Agency For Research On Cancer* (IARC, 2022). Esses números reforçam o peso epidemiológico da doença no cenário global.

No Brasil, a letalidade por CCU mantém um padrão desigual, refletindo marcantes disparidades regionais e sociais. Entre 1980 e 2019, observou-se redução da mortalidade em algumas regiões do país, especialmente no Sudeste, com taxas próximas a 10,5 óbitos por 100.000 mulheres. Entretanto, no Amazonas, os coeficientes permaneceram superiores a 24 por 100.000, revelando uma diferença mais que duplicada entre as regiões (Meira *et al.*, 2022).

Ainda que a cobertura do exame Papanicolau alcance mais de 80% das mulheres brasileiras, ela é menor nas regiões Norte (79,0%) e Nordeste (76,4%) em comparação ao Sul (84,8%) e Sudeste (84,1%), o que contribui para a manutenção de taxas mais elevadas de mortalidade nas áreas menos desenvolvidas, sobretudo entre mulheres mais velhas, negras, indígenas ou com baixa escolaridade (Meira *et al.*, 2022).

Estudos recentes sugerem que fatores biológicos e reprodutivos também exercem influência decisiva sobre o comportamento tumoral e o risco de morte. Pesquisas indicam que o envelhecimento reprodutivo feminino está associado a alterações hormonais e imunológicas capazes de modificar a resposta tumoral, o que pode justificar o aumento da mortalidade observado entre mulheres na pós-menopausa (Zhao *et al.*, 2024; Bezzi *et al.*, 2018).

As investigações moleculares mostraram que pacientes idosas com CCU apresentaram maior frequência de mutações nos genes *Notch Receptor 1* (NOTCH1) e *Tumor Protein p53* (TP53), além de maior carga mutacional tumoral em comparação às mulheres jovens. O microambiente imunológico também difere: em jovens há enriquecimento de células dendríticas e natural killer, enquanto em idosas predomina a assinatura do *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ), associada à exclusão imunológica (Zhao *et al.*, 2024).

Publicado em 2019, o *Global Burden of Disease* indicou cerca de 400.146 casos e 111.420 mortes em pré-menopausa, frente a 879.476 casos e 442.821 mortes em pós-menopausa. Contudo,

projeções sugerem que, até 2040, a incidência tende a crescer entre mulheres em pré-menopausa e declinar na pós-menopausa, refletindo avanços no rastreamento e na vacinação (Liang *et al.*, 2025).

Compreender as diferenças associadas a maturação reprodutiva torna-se relevante para esclarecer as variações nos desfechos do CCU. O sistema *Stages of Reproductive Aging Workshop +10* (STRAW+10) organiza os estágios do envelhecimento ovariano e representa uma das principais referências clínicas e epidemiológicas para essa classificação (Harlow *et al.*, 2012).

Ele mapeia de acordo com os estágios fisiológicos do período reprodutivo, da transição menopausal e da pós-menopausa, possibilitando comparações mais padronizadas entre populações e analisando como as alterações biológicas e hormonais inerentes a cada estágio influenciam os desfechos de saúde das mulheres (Kawakita *et al.*, 2023; Besong *et al.*, 2024).

Apesar da maioria dos casos ocorrer em mulheres na meia-idade, ainda há incertezas sobre como a transição menopausal — definida pelos estágios do sistema STRAW+10 — influencia a distribuição e a mortalidade do CCU. Muitos estudos utilizam categorias etárias amplas (por exemplo, 20–39; 40–59; ≥60 anos), metodologia que tende a obscurecer variações biológicas e clínicas específicas dessa transição (Dantas *et al.*, 2020; Meira *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo é avaliar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, se há diferenças na prevalência e na mortalidade por CCU entre mulheres em pré-menopausa e pós-menopausa, categorizadas segundo os estágios do envelhecimento reprodutivo propostos pelo sistema STRAW+10.

1871

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e descritiva, cujo objetivo foi sintetizar evidências empíricas e teóricas sobre a prevalência e a mortalidade por CCU, considerando aspectos biológicos, sociais e etários. Essa modalidade de revisão permitiu reunir diferentes desenhos metodológicos e ampliar a compreensão crítica sobre o tema (Dhollande *et al.*, 2021).

A população analisada foi composta por publicações científicas que investigaram letalidade por CCU em mulheres, abordando variáveis como idade, menopausa e maturação ovariana. A questão norteadora estabelecida foi: há diferenças na prevalência e na mortalidade por CCU entre as fases do envelhecimento reprodutivo feminino, segundo os critérios do sistema STRAW+10?

As buscas foram realizadas nas bases *PubMed*, *SciELO*, *LILACS*, *Scopus* e *Web of Science*, aplicando-se os filtros: artigos publicados nos últimos cinco anos (2020–2025), disponíveis em português ou inglês, e estudos conduzidos no Brasil e em outros países, quando relevantes para discussão e comparação.

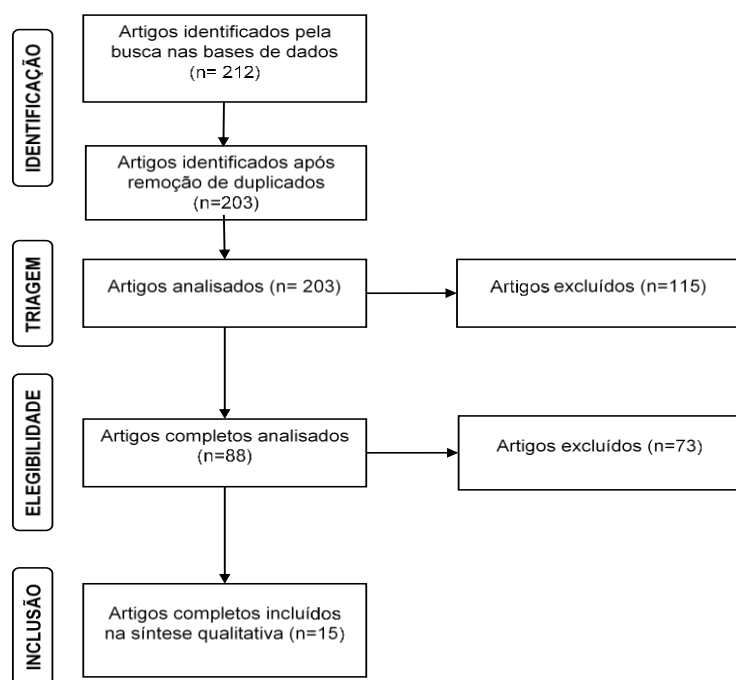
Foram incluídos os estudos que abordaram a prevalência e/ou mortalidade por CCU, com estratificação por idade ou estado menopausal, utilizando o sistema *STRAW+10* ou permitindo correspondência por faixa etária. Excluíram-se aqueles que tratavam de casos metastáticos, recidivas, populações imunossuprimidas, ausência de estratificação etária ou menopausal e estudos voltados apenas às lesões precursoras.

A coleta de dados foi realizada entre agosto e setembro de 2025, por meio de busca estruturada com descritores controlados (*MeSH/DeCS*) e palavras-chave livres combinadas pelos operadores booleanos *AND* e *OR*, incluindo termos como “*Uterine Cervical Neoplasms*”, “*Cervical Cancer*”, “*Prevalence*”, “*Mortality*”, “*Menopause*” e “*STRAW+10*”, adaptados conforme cada base de dados.

O percurso metodológico ocorreu de forma intencional, conforme os critérios de inclusão e exclusão. Compreendeu-se a identificação dos estudos, a remoção de duplicatas, a triagem por títulos e resumos, a leitura completa e estudos incluídos na síntese. Um fluxograma

1872

**Figura 1:** Fluxograma metodológico dos artigos incluídos.



**Fonte:** Autoria (2025).

Os estudos selecionados para a síntese qualitativa foram organizados em uma tabela que apresenta suas principais características, tamanho da amostra, método analítico, estratificação etária, mapeamento dos estágios da menopausa e o desfecho principal de cada estudo.

O mapeamento pelo *STRAW+10* foi conduzido a partir da idade média das mulheres descrita em cada artigo, buscando compatibilizar os diferentes recortes etários. Quando as divisões não coincidiam integralmente com os limites propostos, adotou-se correspondência aproximada e redistribuição entre grupos transitórios. Esse procedimento garantiu coerência biológica e favoreceu a síntese comparativa dos achados entre estudos com metodologias distintas.

As faixas etárias foram então correspondidas aos estágios fisiológicos definidos pelo *STRAW+10*, que organiza o ciclo reprodutivo feminino em três fases: pré-menopausa (estágios -5 a -3; 20-39 anos), transição menopausal (estágios -2 e -1; 40-54 anos) e pós-menopausa (estágios +1 e +2; ≥55 anos) (Kawakita *et al.*, 2023). Essa categorização possibilitou associar os dados epidemiológicos às variações hormonais e biológicas do envelhecimento ovariano.

A análise dos dados foi de caráter descritivo e temático, organizada em dimensões biológica, clínica e sociodemográfica, a fim de identificar padrões, convergências e divergências entre os estudos. Por se tratar de uma revisão integrativa baseada em dados secundários disponíveis publicamente, não houve envolvimento direto de seres humanos, sendo dispensada apreciação ética, conforme a Resolução nº 580/2018 do Conselho Nacional de Saúde.

1873

### 3 RESULTADOS

A busca nas bases de dados identificou 212 artigos, dos quais apenas 15 atenderam integralmente aos critérios e constituíram a amostra final, sintetizada em uma tabela contendo autor, ano, país, tipo de estudo, amostra, método analítico, faixa etária, mapeamento pelo *STRAW+10* e desfecho principal (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características gerais dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Autor (ano)	Localização	Tipo de estudo	Amostra + método analítico	Faixa etária	Mapeamento STRAW+10	Desfecho principal
Ferrari, Y.A.C. et al (2025)	Brasil e regiões (Norte, Nordeste, Centro-Oeste,	Estudo populacional e ecológico de série temporal.	Dados secundários: 171.793 óbitos por CCU (1980-2021). Joinpoint Regression Program - cálculo	20-44 (adultas jovens), 45-64 (meia-idade),	(20-44) pré-transição; (45-64) transição-pós; (65+) pós-menopausa.	Foram registradas 171.793 mil mortes por CCU no Brasil de 1980 a 2021. [...] A faixa etária de 45 a 64 anos representou 44,7%

	Sudeste, Sul).		de Average Annual Percent Change (AAPC).	65+ (idosas).		dos óbitos por CCU no Brasil e foi a mais atingida em todas as regiões do país.
Luizaga, C.T.M. et al (2023)	Região Sudeste do Brasil (São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Espírito Santo).	Estudo de série temporal	63.889 mortes na Região Sudeste (1980-2020). Regressão linear segmentada (séries temporais com pontos de quebra); cálculo do APC (Annual Percent Change).	25-39, 40-64 e ≥65 anos.	(25-39) pré-menopausa; (40-64) transição-pós; (≥65) pós-menopausa.	São Paulo foi o primeiro estado brasileiro a registrar inversão na tendência de mortalidade por CCU. Observou-se um aumento significativo nas taxas entre mulheres de 25 a 39 anos em todas as localidades analisadas, sendo esse crescimento mais pronunciado na região Sudeste durante o período de 2013 a 2020 (APC = 5,072; IC95% 3,971-6,185).
Luiz, O.C. et al (2024)	Brasil (nacional)	Estudo ecológico de séries temporais - comparação racial (brancas, negras, indígenas, amarelas)	133.429 óbitos por CCU (2002-2021). Dados secundários do SIM e IBGE. Utilizou regressão linear com correção de Prais-Winsten para estimar variação percentual anual (VPA) e tendências de mortalidade ajustadas por idade.	20-80+ (quinqüênios).	(20-39) pré-menopausa; (40-54) transição; (≥55) pós.	As mulheres negras apresentaram as maiores taxas de mortalidade e menor ritmo de queda, indicando aumento da desigualdade racial ao longo da série histórica. Em 2002, a taxa padronizada da população negra era 1% maior que a da branca; em 2021, essa diferença chegou a 17,8%. Com predomínio de óbitos em mulheres de 40-59 anos, com pico entre 50-54 anos.
Nascimento, M. I. et al (2020)	Brasil e macrorregiões (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste, Sul).	Estudo ecológico de séries temporais interrompidas (quasi-experimental, regressão segmentada).	Óbitos por CCU extraídos do DATASUS (1998-2018). Foram analisados óbitos (C53) com correções / redistribuições (C55 e causas mal definidas).	30-69 anos (maior concentração 50-59).	(30-39) pré; (40-54) transição; (55-69) pós.	A análise evidenciou uma tendência de elevação progressiva das mortes por CCU no país (coeficiente angular = 0,513; IC95% 0,430-0,596) e nas macrorregiões

			<p>Relatos no artigo mencionam 102.850 óbitos por C53 no período e que, após correções/redistribuições, o total de óbitos (incluindo ajustes) ultrapassa ~119 mil (raw C53 = 102.850; total corrigido/ajustado &gt;119.000). A análise aplicada foi séries temporais interrompidas (STI) com regressão segmentada; checagem de autocorrelação (Durbin-Watson), inspeção de ACF/PACF; estimação via modelos lineares generalizados / gls em R; uso de AIC para ajuste.</p>			<p>Sudeste, Sul e Centro-Oeste, enquanto o Nordeste apresentou redução imediata e declínio gradual da tendência. Observou-se maior concentração de óbitos entre mulheres de 50 a 59 anos, grupo que representou o pico de mortalidade dentro do intervalo etário analisado.</p>
Tallon, B. et al (2023)	Brasil - análise por macrorregiões e grupos étnicos.	Estudo ecológico de séries temporais.	<p>Óbitos por CCU em mulheres indígenas e não indígenas no Brasil (2000-2019). Dados do SIM-DATASUS e projeções populacionais do IBGE. Utilizou regressão de Prais-Winsten para cálculo da variação percentual anual (APC).</p>	20-80+ (quinquênios).	(20-39) pré-menopausa; (40-54) transição; (≥55) pós.	<p>Em 2000 e 2019, ocorreram 102.302 óbitos por CCU entre 40-59 anos, dos quais 1.246 (1,2%) foram de mulheres indígenas. A taxa padronizada de mortalidade foi de 7,65/100 mil entre indígenas e 5,02/100 mil entre não indígenas. A tendência geral foi estacionária (APC = -0,5%; IC95% -1,2-0,3), porém crescente nas regiões Norte (APC = +1,2%) e Centro-Oeste (APC = +0,9%).</p>



Dantas, D. B. et al (2020)	Brasil - nacional e regiões geográficas.	Estudo ecológico, descritivo, analítico e retrospectivo	103.094 óbitos de CCU registrados no SIM/DATASUS (1996-2017). Aplicou análise idade-período-coorte (APC) e testes estatísticos de Wald, Mann-Whitney e Scheirer-Ray-Hare.	De 19 anos até 80+.	(19-39) pré; (40-54) transição; (55-80+) pós.	A análise idade-período-coorte mostrou aumento das taxas de mortalidade a partir dos 40 anos, com risco relativo (RR) crescente até 2,4 vezes em mulheres acima de 60 anos. As regiões Norte e Nordeste concentraram as maiores taxas ajustadas por idade (8,3 e 7,9/100 mil), enquanto o Sul apresentou as menores (4,5/100 mil).
Nascimento, M. I. et al (2024)	Brasil	Estudo ecológico de séries temporais	Óbitos por CCU (CID-10 C53) extraídos do DATASUS, período 2000-2018. Análise de distribuição relativa dos óbitos em municípios de extrema pobreza vs demais municípios. Modelagem autorregressiva (Prais-Winsten) para estimar tendências e APC.	15-80+ anos.	(15-19) pré-início; (30-39) pré; (40-54) transição; (55-80+) pós.	Entre 2000 e 2018, houve 94.065 óbitos por CCU no Brasil, sendo 10,7% (n = 10.036) em municípios de extrema pobreza. As tendências de mortalidade nesses municípios seguiram em elevação em 11 estados, com destaque para Amazonas (APC = 5,8%; IC95% 2,76-8,94), Pará (6,81%; IC95% 3,31-10,44) e Tocantins (1,72%; IC95% 0,17-3,31). A faixa etária de óbitos em mulheres ficou entre 45-64 anos.
Vargas, R. C. R. et al (2022)	Ceará, Brasil.	Estudo transversal, documental e quantitativo	1.132 prontuários de mulheres com diagnóstico de CCU atendidas em hospital oncológico de referência em Fortaleza/CE (2010-2020). Aplicação de	25-79 (média 51,6).	(25-39) pré; (40-54) transição; (55-79) pós.	A maioria dos casos ocorreu em mulheres com idade entre 50 e 59 anos (29,2%), com predomínio de estágio avançado (IIB a IVB) em 68,5% das pacientes.



			<p>formulário estruturado, coleta de dados clínico-epidemiológicos, análise descritiva e teste qui-quadrado para associação entre estágio do câncer e idade.</p>			<p>Observou-se associação significativa entre idade e estágio do tumor (<math>p &lt; 0,05</math>), indicando maior proporção de casos avançados em faixas etárias mais elevadas.</p>
<p>Giunta, D. H. et al (2020)</p>	<p>Brasil (macrorregiões: Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste).</p>	<p>Estudo ecológico de séries temporais, com análise de idade-período-coorte</p>	<p>Dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS) de 1980 a 2017, abrangendo 145.147 óbitos por CCU (CID-9 e C53). Análise de tendências temporais por regressão de ponto de junção (Joinpoint) e modelo Idade-Período-Coorte (APC), estratificados por macrorregiões.</p>	<p>20-80+ (quinquênios).</p>	<p>(20-39) pré; (40-54) transição; (55-80+) pós.</p>	<p>As taxas padronizadas de mortalidade diminuíram em todas as regiões, exceto no Norte, que apresentou aumento percentual anual de 0,44% (IC95% 0,2-0,7). As taxas na região Norte foram de duas a quatro vezes maiores que nas demais regiões. Houve aumento consistente da mortalidade com a idade, mais pronunciado após os 50 anos.</p>
<p>Oliveira, G. S. et al. (2022)</p>	<p>Brasil e suas regiões.</p>	<p>Estudo ecológico de séries temporais (análise de tendência)</p>	<p>105.472 óbitos por CCU em mulheres <math>\geq 20</math> anos (2005-2019). Análises: regressão de Prais-Winsten para tendências; regressão linear simples para associação com Índice Sociodemográfico (ISD). Padronização direta (população 2010).</p>	<p>20-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69; 70-79; <math>\geq 80</math>.</p>	<p>(20-39) pré; (40-54) transição; (55+) pós.</p>	<p>A taxa padronizada média no Brasil é de 10,18 óbitos por 100.000 mulheres. Observou-se tendência decrescente significativa da mortalidade no país (<math>APC = -3,32\%</math>), com redução nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, estacionariedade no Sul e tendência crescente no Norte (<math>APC = +1,71\%</math>). A mortalidade foi mais elevada entre mulheres de 50 a 59 anos, grupo etário de maior concentração de</p>

						óbitos em todas as regiões.
Sousa, L. V. A. et al. (2021)	Brasil - nacional.	Estudo ecológico de base populacional, descritivo/analítico, retrospectivo (tendência temporal 2000-2012)	37.892 óbitos e 286.975 internações hospitalares por CCU (2000-2012). Procedimentos: extração DATASUS/SIH; taxas por 100.000; análise de tendências com regressões temporais (Stata v16).	25-64 (quinqüênios 25-29 a 60-64).	(25-39) pré; (40-54) transição; (55-64) pós-inicial.	As regiões Norte e Nordeste não apresentaram redução significativa da mortalidade, enquanto o Sul teve declínio, especialmente na faixa 50-54 anos ( $\beta = -0,59$ ; $p = 0,001$ ).
Meira, K. C. et al. (2022)	Brasil - Estados selecionados nas Regiões Norte, Sul e Sudeste (análise por estado).	Estudo ecológico de tendência temporal; aplicação de modelos idade-período-coorte (APC) com regressão de Poisson e funções estimáveis.	Óbitos por CCU extraídos do DATASUS/SIM (1980-2019); correções para subnotificação/óbitos mal-definidos aplicadas; dados agrupados em faixas quinquenais; análise com R (versão 4.1). (Tamanho total = todos os óbitos registrados no período por estados analisados - números por estado/ano nas tabelas suplementares).	$\geq 20$ anos (até 80+).	(20-39) pré; (40-54) transição; (55-80+) pós.	A maior taxa de mortalidade por 100.000 mulheres foi encontrada no Amazonas (24,13) e a menor em São Paulo (10,56). As regiões Sul e Sudeste apresentaram redução do risco de morte no período pós-implementação do programa de rastreamento; a Região Norte apresentou redução apenas em Amapá e Tocantins. A mortalidade cresce com a idade, predominando em mulheres $\geq 60$ anos.
Melo, M. S. et al. (2024)	Brasil - nacional (5.570 municípios).	Estudo ecológico espacial e espaço-temporal (análise temporal 2000-2021).	123.306 óbitos associados a CCU (2000-2021). Fontes: SIM/DATASUS e IBGE. Análises temporais, espaciais e espaço-temporais. Padronização por idade, modelos Bayesianos e Jenks para classes.	20 a $\geq 70$ anos.	(20-39) pré; (40-54) transição; (55+) pós.	A mortalidade apresentou comportamento crescente com a idade, alcançando o pico entre 50-59 anos (9,43/100.000) e declínio após 70 anos. Houve tendência de aumento entre mulheres de 40-59 anos no Norte e Nordeste, enquanto o Sudeste e Sul mostraram declínio

						sustentado. O modelo espacial ainda identificou clusters de alta mortalidade no Norte e Nordeste, com risco relativo (RR) até 2,3 vezes maior que a média nacional.
Zhao, X. et al. (2024)	China / internacional (dados TCGA, GSE e coortes de validação).	Estudo observacional molecular genômico / biomarcadores; construção e validação de modelo prognóstico angio-imune.	317 pacientes (dados TCGA/clinical) analisados por RNA-seq. e mutações; validação adicional em 300 tecidos (GEO/coleções). Métodos: WES/RNA-seq., DESeq2, ssGSEA, LASSO, Cox multivariado, análises ROC/AUC.	<45 (jovens) e ≥45 (idosas).	(<45) pré; (≥45) transição-pós.	O grupo jovem (<45 anos) apresentou maior atividade das vias de interferon e resposta imune adaptativa, enquanto o grupo idoso (≥45) apresentou predominância de assinaturas TGF-β e menor infiltração imune, refletindo possível papel hormonal e imunológica na progressão tumoral em mulheres pós-menopausa.
Liang Y. et al. (2024/2025)	Global – análise (204 países), resultados por país/região/SDI (1990-2019; projeções 2020-2040).	Estudo transversal analítico baseado em dados do Global Burden of Disease 2019; APC/Bayesian para projeções.	Dados GBD: casos incidentes, mortes e ASR por idade. Métodos: ASR, variação percentual anual, modelo bayesiano idade-período-coorte para projeções.	<50 (pré) e ≥50 (pós).	(<50) pré-transição; (≥50) transição-pós.	Em 2019, estimaram-se 400.146 casos e 111.420 mortes por CCU em mulheres <50 anos (pré-menopausa) e 879.476 casos e 442.821 mortes em ≥50 anos (pós-menopausa). As taxas ajustadas por idade declinaram globalmente, mas a redução foi menor entre mulheres pós-menopausa, especialmente em países de baixo e médio IDH, indicando persistência de risco nas idades tardias.

Fonte: Autoria (2025).

A maioria dos estudos utilizou dados secundários do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/DATASUS), incluindo séries históricas entre 1980 e 2021. Grande parte das análises baseou-se em modelos de regressão temporal, como *Prais-Winsten e Joinpoint Regression*, que estimaram o percentual anual de variação da mortalidade (APC). Essa estratégia possibilitou identificar tendências de óbitos e padrões etários entre as mulheres analisadas.

As mortes concentraram-se sobretudo entre 45 e 64 anos, faixa correspondente à transição e ao início da pós-menopausa segundo o *STRAW+10*. Verificou-se aumento gradual das taxas a partir dos 40 anos e declínio após os 70. Mulheres entre 20 e 39 anos, classificadas como pré-menopausa, apresentaram menor proporção de casos, enquanto o pico ocorreu entre 50 e 59 anos.

As regiões Norte e Nordeste registraram os maiores coeficientes de mortalidade, enquanto Sul e Sudeste apresentaram valores inferiores. Estados como Amazonas e Pará mostraram crescimento anual positivo, ao passo que São Paulo e Minas Gerais demonstraram tendência de queda. Em todo o país, a concentração de casos manteve-se nas faixas correspondentes à transição e à pós-menopausa.

Em contexto internacional, observou-se padrão semelhante, com maior incidência de óbitos na pós-menopausa. O mapeamento *STRAW+10* indicou que aproximadamente 75% das mortes ocorreram nos estágios +1 e +2 (pós-menopausa,  $\geq 55$  anos) e 20% durante a transição menopausal (40-54 anos). Apenas 5% foram registradas na pré-menopausa (20-39 anos), confirmando a concentração da letalidade nos períodos de queda hormonal e envelhecimento ovariano.

1880

A heterogeneidade entre delineamentos e divisões etárias dificultou comparações diretas, mas o mapeamento pelo *STRAW+10* permitiu redistribuir os óbitos e comprovar a maior propensão de mortalidade na pós-menopausa.

Embora os estudos tenham se baseado predominantemente em registros secundários, sujeitos a subnotificação e variações na qualidade dos dados, os achados exigiram cautela na interpretação. Ainda assim, a aplicação do *STRAW+10* na análise das faixas etárias possibilitou contextualizar biologicamente as prevalências observadas e estabelecer paralelos entre o envelhecimento ovariano e os padrões de mortalidade por CCU.

## 4 DISCUSSÃO

Ao interpretar os achados sob a ótica do STRAW+10, compreende-se que o aumento da mortalidade nas faixas etárias intermediárias refletiu não apenas a idade cronológica, mas também o início da transição menopausal. Nesse período, alterações hormonais e imunológicas tornam o epitélio cervical mais suscetível à persistência do Papilomavírus Humano (HPV) e à progressão de lesões neoplásicas.

Pode-se considerar que o estágio -2, caracterizado pela variabilidade dos ciclos e discreta elevação do Hormônio Folículo-Estimulante (FSH), já representa um ponto de inflexão imunológica, antecedendo o estágio -1, no qual o FSH se eleva acentuadamente e o estradiol sofre queda mais abrupta. Essas mudanças, somadas à redução do Hormônio Anti-Mülleriano (AMH) e da Inibina-B, modulam a resposta antiviral local e favorecem a permanência do HPV em tecidos estrogênio-dependentes (Kawakita *et al.*, 2023).

Os estudos nacionais demonstraram ampla concordância quanto ao incremento da mortalidade a partir da meia-idade. Ferrari *et al.* (2025) registraram 171.793 óbitos entre 1980 e 2021, com 44,7% concentrados entre 45 e 64 anos. Dantas *et al.* (2020) observaram risco relativo 2,4 vezes maior entre mulheres acima de 60 anos, enquanto Melo *et al.* (2024) identificaram pico de mortalidade entre 50-59 anos (9,43/100 mil), seguido de declínio após os 70 anos (Giunta *et al.*, 2020; Meira *et al.*, 2022; Nascimento *et al.*, 2020).

Sob essa perspectiva, a elevação dos óbitos nesse intervalo reflete o ponto de convergência entre o final da transição (-1) e a pós-menopausa precoce (+1), períodos de instabilidade endócrina e esgotamento folicular, nos quais a redução do estrogênio e o aumento do FSH comprometem a resposta imunológica e favorecem o pico de mortalidade observado.

Houve consenso também sobre as expressivas disparidades regionais. Enquanto o país apresentou tendência geral de queda, o Norte manteve aumento anual significativo (APC = 0,44 %), com taxas até quatro vezes superiores às do Sul (Giunta *et al.*, 2020). Oliveira *et al.* (2022) confirmaram comportamento semelhante: tendência decrescente no Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste, estacionária no Sul e crescente no Norte.

Essas diferenças refletiram iniquidades sociais e de acesso à prevenção, mas também podem ter sido moduladas por aspectos biológicos. A carência nutricional e o estresse oxidativo mais prevalentes em regiões de baixa renda podem ter antecipado a transição menopausal, acelerando a passagem pelos estágios -3 e -2. Assim, desigualdades sociais e endócrinas possivelmente interagem, aumentando a imunossenescência cervical.

Luiz *et al.* (2024), Nascimento *et al.* (2024) e Tallon *et al.* (2023) convergiram ao demonstrar que as desigualdades raciais e econômicas continuaram determinando a mortalidade. Entre 2002 e 2021, 51,2 % dos 133.429 óbitos ocorreram em mulheres negras, que apresentaram queda mais lenta e diferença de 17,8 % em relação às brancas.

Nascimento *et al.* (2024) apontou crescimento das mortes em municípios de extrema pobreza, com destaque para Amazonas (APC = 5,8 %), Pará (6,8 %) e Tocantins (1,7 %). Tallon *et al.* (2023) complementou ao mostrar que regiões com maior debilidade social registraram também as maiores taxas padronizadas, especialmente entre mulheres de 40 a 59 anos.

A relação entre vulnerabilidade social e estágio reprodutivo ainda é pouco explorada. Contudo, já se observou que em contextos de privação nutricional, ocorra aceleração da falência folicular durante a fase de transição menopausal (-1), período marcado pelo aumento de citocinas inflamatórias e pela redução da imunidade local. Esses fatores podem prolongar o intervalo crítico de instabilidade hormonal e inflamatória, abrindo a suscetibilidade ao CCU.

Alguns estudos, como os de Luizaga *et al.* (2023) e Nascimento *et al.* (2020), destoaram parcialmente dos anteriores ao registrar elevação entre mulheres jovens e de meia-idade. Em São Paulo, Luizaga *et al.* (2023) observaram tendência crescente entre 25-39 anos (APC = 5,07 %), e Nascimento *et al.* (2020) constataram aumento progressivo nas mortes prematuras (30-69 anos).

1882

Ainda que essas faixas pertençam à pré-menopausa, é possível que parte dessas mulheres já se encontrasse no subestágio -3, em que o FSH começa a se elevar discretamente e o AMH atinge níveis baixos, sinalizando depleção folicular precoce. Essa hipótese sugere uma antecipação do risco biológico em grupos expostos a fatores ambientais e psicossociais de envelhecimento acelerado.

Os achados internacionais reforçaram essa relação entre envelhecimento ovariano e baixa imunológica. Mulheres pós-menopáusicas ( $\geq 50$  anos) concentraram a maior carga global de casos e mortes, mesmo com redução média anual das taxas (Liang *et al.*, 2025). As investigações moleculares constataram que, em pacientes idosas, predominava a assinatura biológica da citocina  $TGF-\beta$ , associada à exclusão imunológica.

Com o envelhecimento, há acúmulo de mutações somáticas nos genes *NOTCH1* e *TP53*, que contribuem para a ativação dessa via, promovendo um microambiente tumoral menos responsivo. A sinalização do  $TGF-\beta$  estimula a transição epitélio-mesenquimal, a angiogênese

e o recrutamento de fibroblastos associados ao câncer, favorecendo a evasão imune e a progressão mais invasiva do HPV em mulheres pós-menopausa (Zhao *et al.*, 2024).

Essa predominância da via  $TGF-\beta$  nas mulheres idosas reflete a desregulação do microambiente tumoral relacionada ao envelhecimento ovariano. A ativação dessa citocina compromete a resposta imunológica local, reduzindo a infiltração de células de defesa e intensificando a agressividade neoplásica. Esses mecanismos ajudam a explicar a maior carga de mortalidade e a persistência viral observadas no grupo pós-menopausal (Zhao *et al.*, 2024).

No campo clínico, a resposta terapêutica em mulheres em transição menopausal apresentou menor regressão de lesões de alto grau (42,3%) e maior recorrência (18,6%) após tratamento conservador (Vargas *et al.*, 2022), possivelmente devido à queda estrogênica e à menor resposta imune local, que comprometem a cicatrização e a eliminação viral.

Ao utilizar o STRAW+10 como referência na estratificação dos estudos, foi possível comparar as análises epidemiológicas sobre a prevalência do CCU em diferentes estágios da menopausa. O modelo contribuiu para personalizar e padronizar a avaliação do risco oncológico em cada estágio.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

1883

Os achados desta revisão integrativa confirmam que há diferenças significativas na prevalência e na mortalidade por CCU entre as distintas fases do envelhecimento reprodutivo feminino. A mortalidade mostrou-se concentrada nos estágios de transição e pós-menopausa, períodos marcados por declínio hormonal e alterações imunológicas que favorecem a persistência do HPV e a progressão tumoral. Assim, o estudo alcançou seu objetivo ao demonstrar que o risco oncológico não depende apenas da idade cronológica, mas das transformações fisiológicas que acompanham o envelhecimento ovariano. O emprego do STRAW+10 mostrou-se útil para compreender essas diferenças e reforçando a importância de sua incorporação em futuras pesquisas e políticas de rastreamento voltadas à saúde reprodutiva e oncológica das mulheres. Dessa forma, abre-se espaço para que novas investigações aprofundem o uso dessa ferramenta em diferentes abordagens, ampliando o entendimento sobre o envelhecimento reprodutivo e suas implicações na saúde feminina.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BESONG, C. et al. Managing Menopause: The Evolving Role of Estrogens, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, and Phytoestrogens in Balancing Hormonal Fluctuations. *Cureus*, v. 16, n. 9, p. 1-6, 2024. <https://doi.org/10.7759/cureus.70440>

BEZZI, M. et al. Diverse genetic-driven immune landscapes dictate tumor progression through distinct mechanisms. *Nature medicine* vol. 24,2: p. 1-20 (2018). <https://doi.org/10.1038/nm.4463>

DANTAS, D. B. et al. Mortality from cervical cancer in Brazil: An ecological epidemiologic study of a 22-year analysis. *ecancermedicalsecience*, v. 14, p. 1-12, 2020. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1064>

DHOLLANDE, S. et al. Conducting integrative reviews: a guide for novice nursing researchers. *Journal of Research in Nursing*, v. 26, n. 5, p. 1-12, 1 ago. 2021. <https://doi.org/10.1177/1744987121997907>

FERRARI, Y. A. C. et al. Tendência secular de mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil e regiões. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 30, n. 3, p. 1-11, 2025. <https://doi.org/10.1590/1413-81232025303.09962023>

GIUNTA, D. et al. Time trends and age-period-cohort analysis of cervical cancer mortality rate in Brazil. *Journal of Cancer Policy*, v. 25, p. 1-24, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2020.100230>

1884

HARLOW, S. D. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*, v. 15, n. 2, p.1-15, 2012. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.650656>

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: IARC, 2025. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en>. Acesso em: 27 set. 2025.

KAWAKITA, T. et al. Associations of LH and FSH with reproductive hormones depending on each stage of the menopausal transition. *BMC Women's Health*, v. 23, p. 1-9, 2023. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02438-5>

LIANG, Y. et al. Global burden and trends in pre- and post-menopausal gynecological cancer from 1990 to 2019, with projections to 2040: a cross-sectional study. *International journal of surgery (London, England)*, v. 111, n. 1, p. 1-13, 1 jan. 2025. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001956>

LUIZAGA, C. T. M. et al. Recent changes in trends of mortality from cervical cancer in Southeastern Brazil. *Revista de Saude Publica*, v. 57, p. 1-14, 2023. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057004709>

LUIZ, O. C. et al. Iniquidade racial na mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil: estudo de séries temporais de 2002 a 2021. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 29, n. 3, p. 1-8, 2024. <https://doi.org/10.1590/1413-81232024293.05202023>

MEIRA, K. C. et al. Analysis of the effects of the age-period-birth cohort on cervical cancer mortality in the Brazilian Northeast. *PLOS ONE*, v. 15, n. 2, p. 1-25, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226258>

MEIRA, K. C. et al. Inequalities in temporal effects on cervical cancer mortality in states of different geographic regions of Brazil: an ecological study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 9, p. 1-22, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095591>

MELO, M. et al. Temporal trends, spatial and spatiotemporal clusters of cervical cancer mortality in Brazil from 2000 to 2021. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 1-13, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75378-1>

NASCIMENTO, M. I. et al. Distribuição de óbitos devido ao câncer do colo do útero nos municípios de extrema pobreza, Brasil, 2000 a 2018. *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 32, n. 1, p. 1-10, 2024. <https://doi.org/10.1590/1414-462x202432010444>

NASCIMENTO, M. I. et al. Premature mortality due to cervical cancer: study of interrupted time series. *Revista de Saude Publica*, v. 54, p. 1-10, 2020. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002528>

1885

OLIVEIRA, G. et al. Trends in cervical cancer mortality rate in women aged 20 years and older in Brazil from 2005 to 2019. *Women and Health*, v. 62, n. 6, p. 1-13, 2022. <https://doi.org/10.1080/03630242.2022.2094045>

SOUSA, L. et al. Inequalities in mortality and access to hospital care for cervical cancer-an ecological study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 20, p. 1-12, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010966>

TALLON, B. et al. Tendências da mortalidade por câncer de colo no Brasil em 5 anos (2012-2016). *Saúde Em Debate*, v. 44, n. 125, p. 1-10, 2020. <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012506>

VARGAS, A. C. et al. Trends in cervical cancer mortality in Brazilian women who are screened and not screened. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2020. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.55>

ZHAO, X. et al. Deciphering age-specific molecular features in cervical cancer and constructing an angio-immune prognostic model. *Medicine (United States)*, v. 103, n. 15, p. 1-11, 12 abr. 2024. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037717>