



**Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Estudos em Saúde Coletiva**

VIVIANE GOMES PARREIRA DUTRA

**DESENVOLVIMENTO SOCIAL E MORTALIDADE POR CÂNCER DE CÓLON E RETO
NO BRASIL, 1996- 2013**

Rio de Janeiro
2015

VIVIANE GOMES PARREIRA DUTRA

DESENVOLVIMENTO SOCIAL E MORTALIDADE POR CÂNCER DE CÓLON E RETO
NO BRASIL, 1996- 2013

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Saúde Coletiva do Instituto de Estudos em Saúde
Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como requisito à obtenção do título de Doutor em
Saúde Coletiva.

Orientador: Dr. Raphael Mendonça Guimarães

Rio de Janeiro
2015

D978

Dutra, Viviane Gomes Parreira.

Desenvolvimento social e mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil, 1996- 2013 / Viviane Gomes Parreira Dutra. – Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, 2015.
76 f.; 30 cm.

Orientador: Raphael Mendonça Guimarães.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2015.

Inclui bibliografia.

1. Neoplasias do colo - Mortalidade. 2. Neoplasias retais - Mortalidade.
3. Desenvolvimento econômico - Brasil. 4. Desenvolvimento da comunidade.
I. Guimarães, Raphael Mendonça. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva. III. Título.

CDD 614.59994347

VIVIANE GOMES PARREIRA DUTRA

Desenvolvimento social e mortalidade por câncer de cólon e reto
no Brasil, 1996- 2013

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Saúde Coletiva do Instituto de Estudos em Saúde
Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como requisito à obtenção do título de Doutor em
Saúde Coletiva.

Aprovada em: __/__/____

Banca Examinadora da Qualificação

Raphael Mendonça Guimarães
IESC/UFRJ

Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres
HUGG/UNIRIO

Raquel de Souza Ramos
INCa/MS

Valéria Saraceni,
SMS/RJ

Márcia Gomide da Silva Mello
IESC/UFRJ

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu forças para enfrentar e vencer todas as barreiras e me permitir este momento;

Ao meu orientador Raphael Mendonça Guimarães por sua contribuição a este trabalho, por me mostrar que orientadores podem ser parceiros e por acreditar em mim, mesmo quando tudo parecia estar perdido. Já se vão alguns anos... Desde o mestrado com sua ajuda para retirar o porco, escolhemos seguir juntos. Desde Brasília quando me viu vencer, mas também me fez enxergar que era hora de voltar para casa. Desde sempre estaremos nos impulsionando, trocando juras de amor e brigando quando necessário ou não.

Aos meus queridos pais, pelo amor incondicional e por toda confiança depositada em mim. A minha mãe que sempre arrumava um jeitinho de me animar com os causos hilários que só ela passa... Pelos telefonemas carinhosos e acalentadores nos finais de semana intermináveis de produção desta tese.

Ao meu marido Herval pelo incentivo e por me fazer feliz. Obrigada pela companhia nas madrugadas de estudo, por entender minha ausência nesse período, por compartilhar meus sonhos e torná-los realidade. Sempre paciente e dedicado a mim desde o mestrado...

À minhas irmãs, que me faziam descontrair nos finais de domingo. Por me proporcionarem ser tia, que me deram duas pessoinhas que eu amo (Giulia e Mariah), e que mesmo toda enrolada, fazia questão de tê-las por perto.

À Valéria Saraceni, amiga querida, que me acolheu na minha volta ao Rio de Janeiro, aconselhando-me desde o início desta trajetória, dando exemplo de profissionalismo e generosamente contribuindo para a formação deste trabalho.

À toda equipe do SEVS, por segurar as pontas neste período árduo, por ouvir minhas angústias e maluquices, por todos os ensinamentos mesmo quando eu achava que não entraria mais nada na minha cabeça.

À Andréia, Márcia, Raquel e Valéria, por aceitarem com tanto carinho, pertencer à minha banca.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho.

RESUMO

Esta tese teve como objetivos descrever o padrão de distribuição da mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil e regiões, por sexo e comparar o padrão de mortalidade por câncer de cólon e reto e sua correlação de acordo com o perfil de desenvolvimento social das cidades brasileiras de grande porte. Para atender a esses objetivos, foram utilizados dados de óbitos por esta neoplasia ocorridos no Brasil no período de 1996 a 2013 e os dados de indicadores sociais a partir do Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Foi realizada regressão polinomial para avaliar a tendência temporal da razão dos coeficientes de mortalidade entre os sexos masculino e feminino e para calcular o incremento anual da razão de sexos (APC), bem como a variação dos últimos 5 e 10 anos (AAPC), utilizou-se o método *Joinpoint*. Além disso, os municípios brasileiros com mais de 100 mil habitantes, foram caracterizados segundo o perfil dos indicadores utilizados através de análise classificatória multivariada de agrupamento pelo método *K-means*, para definir o centro dos grupos, formando dois grupos distintos, que delimitaram diferentes perfis de desenvolvimento. Para efetuar as análises do estudo foi utilizado o pacote estatístico SPSS 19.0 for Windows. Observou-se, na análise da série de 18 anos, que há uma tendência crescente e estatisticamente significativa de mortalidade no Brasil e nas suas regiões para homens e mulheres ($R^2 = 0,91$; $p < 0,001$). Os resultados por *Joinpoint* não apresentaram inflexões para as regiões brasileiras, porém a mudança percentual anual (APC) de mortalidade específica por câncer de cólon e reto para o sexo masculino nas regiões Norte (APC= 5,41, IC 95% 4,85-5,96) e Nordeste (APC= 5,41, IC 95% 5,04-5,78) foi maior que nas regiões Sul (APC= 1,86, IC 95% 1,49-2,24) e Sudeste (APC= 1,56, IC 95% 1,34-1,79). Ao analisar o agrupamento das cidades através do levantamento dos indicadores socioeconômicos por região, verificou-se que as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste concentraram mais de 80% das cidades no Grupo A, sendo este grupo o que possui população com melhor desenvolvimento humano (IDH=0,801), menor coeficiente de Gini, maior grau de urbanização e menor desnível de renda. A taxa de mortalidade por esta neoplasia mostrou-se diretamente proporcional ao valor do IDH municipal, e ao grau de urbanização e inversamente proporcional ao indicador de desigualdade e a razão de renda ($p < 0,001$). Esta tese aponta os seguintes achados: todas as regiões geográficas brasileiras apresentaram incremento nas taxas de mortalidade, porém as regiões Norte e Nordeste registraram a maior velocidade de incremento das taxas, apesar de registrar as menores taxas de mortalidade. Este resultado sustenta a desigualdade entre as regiões e pode estar relacionado a menor oferta dos serviços de saúde, o que pode levar ao diagnóstico tardio, demora no início do tratamento e pior prognóstico; e ainda que há diferença no padrão de mortalidade por câncer de cólon e reto nos municípios de grande porte brasileiros, onde observou-se maior média entre os municípios com as melhores condições socioeconômicas. Portanto, recomenda-se considerar as disparidades sociais para garantir a equidade na gestão de políticas de saúde, com vistas à redução das iniquidades, através da redistribuição da oferta de serviços preventivos e diagnósticos, para reduzir a carga de doença atribuível ao câncer colorretal.

Palavras-chave: Mortalidade. Neoplasia do cólon. Indicadores sociais.

ABSTRACT

This thesis aimed to describe the pattern of distribution of mortality from colorectal cancer in Brazil and regions, by sex and compare the pattern of mortality from colorectal cancer and its correlation according to the social development profile of large cities in Brazil. To meet these objectives for this cancer death data were used occurred in Brazil from 1996 to 2013 and social indicators data from the Atlas of Human Development in Brazil. Polynomial regression was performed to evaluate the temporal trend of the ratio of the mortality rates among males and females and to calculate the annual increase in the sex ratio (APC), as well as the variation of the last 5 and 10 years (AAPC), used if the Joinpoint method. In addition, the municipalities with over 100 thousand inhabitants, were characterized according to the profile of the indicators used by multivariate classification cluster analysis by K-means method to set the center of the groups, forming two distinct groups, which delimited different profiles of development. To make the analysis of the study used statistical packages SPSS 19.0 for Windows. It was observed in the analysis of the number 18, there is a growing and statistically significant trend of mortality in Brazil and its regions for men and women ($R^2 = 0.91$; $p < 0.001$). Earnings per Joinpoint showed no inflections for Brazilian regions, but the annual percentage change (APC) specific mortality from colorectal cancer for males in the North (APC = 5.41, 95% CI 4.85- 5.96) and Northeast (APC = 5.41, 95% CI 5.04 to 5.78) was higher than in the South (APC = 1.86, 95% CI 1.49 to 2.24) and Southeast (APC = 1.56, 95% CI 1.34 to 1.79). By analyzing the grouping of cities across the survey of socio-economic indicators by region, it was found that the Southeast, South and Midwest concentrated over 80% of the towns in Group A, with this group which has population with better human development (HDI = 0.801), lower Gini coefficient, the greater degree of urbanization and lower income gap. The death rate from this cancer was directly proportional to the amount of municipal HDI, and the degree of urbanization and inversely proportional to the inequality index and the ratio of income ($p < 0.001$). This thesis suggests the following findings: all geographical regions present increase in mortality rates, but the North and Northeast had the highest rates of increase in speed, despite registering the lowest mortality rates. This result supports the inequality between regions and may be related to lower supply of health services, which can lead to late diagnosis, delay in starting treatment and poor prognosis; and although there are differences in the pattern of mortality from colorectal cancer in the municipalities of large-sized Brazilian, where there was a higher average among the municipalities with the best socioeconomic conditions. Therefore, it is recommended to consider the social disparities to ensure equity in health policy management, in order to reduce inequities through redistribution offering preventive and diagnostic services, to reduce the burden of disease attributable to colorectal cancer.

Keywords: Mortality. Colonic Neoplasms. Social Indicators.

SUMÁRIO	Página
Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract	vii
INTRODUÇÃO	7
JUSTIFICATIVA	9
OBJETIVOS	10
Objetivo geral	10
Objetivos específicos	10
Capítulo 1: REVISÃO DE LITERATURA	11
1.1. Panorama do câncer de cólon e reto no mundo e no Brasil	11
1.2. Fatores associados ao câncer de cólon e reto	12
1.2.1 Fatores hereditários e familiares	12
1.2.2 Atividade física	13
1.2.3 Consumo de álcool	14
1.2.4 Tabagismo	15
1.2.5 Fatores da dieta	16
1.3. Desenvolvimento econômico no Brasil	19
1.4. Transição de câncer no Brasil: análise a partir do desenvolvimento	20
Capítulo 2: MATERIAIS E MÉTODOS	24
2.1 Delineamento, População de Referência e Fonte de dados	24
2.2 Procedimentos de Operacionalização	24
2.2.1 Análise da série temporal da taxa de mortalidade	24
2.2.2. Análise de relação entre a mortalidade por câncer colorretal e desenvolvimento social	28
2.3 Aspectos éticos	31
Capítulo 3: RESULTADOS	32
Artigo 1: Evolução da mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil e regiões, segundo sexo, 1996-2013.	32
Artigo 2: Diferenciais socioeconômicos e mortalidade por câncer de cólon e reto em cidades de grande porte no Brasil	53
Capítulo 4: CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
REFERENCIAS	72

INTRODUÇÃO

Transformações sociais e econômicas têm ocorrido no Brasil e no mundo, nos últimos 30 anos, em decorrência da crescente urbanização e industrialização, traçando um novo perfil demográfico e epidemiológico, com redução das taxas de mortalidade por doenças infecciosas e aumento da mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis (PEREIRA et al, 2011).

No contexto de transição epidemiológica no Brasil, observa-se a disparidade dos indicadores de saúde entre as regiões Sul, Sudeste e Nordeste, configurando uma polarização geográfica; com a existência de regiões com padrões de saúde comparáveis aos dos países desenvolvidos e outras com índices de mortalidade comparáveis aos dos países mais pobres do hemisfério sul (ARAÚJO, 2012).

Neste período de transição, podem-se observar tanto as neoplasias relacionadas à pobreza, tais como do colo do útero, pênis, estômago e cavidade oral, quanto às neoplasias de maior magnitude em países desenvolvidos, como de pulmão, mama, próstata e colorretal (INCA, 2014).

O câncer de cólon e reto é o terceiro câncer mais comum no mundo, tendo sido responsável por cerca de 1,4 milhões de casos novos em 2012, sendo diagnosticados 746.000 casos em homens e 614.000 nas mulheres (FERLAY et al, 2013).

Em relação à incidência desta neoplasia no Brasil, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para 2015, é de que o câncer colorretal acometerá 15.070 homens e 17.530 em mulheres, consistindo na terceira e segunda localização anatômica, respectivamente. Dentre as regiões brasileiras, a Sudeste apresentou a mais elevada taxa padronizada de incidência de câncer de cólon e reto para o sexo masculino (22,67/100.000) e feminino (24,56/100.000). As menores taxas padronizadas de incidência foram observadas na região Norte, com (4,48/100.000) e (5,30/100.000), respectivamente, entre os homens e as mulheres (INCA, 2014).

Mesmo diante de evidenciados avanços em diagnóstico e tratamento, a mortalidade por essa neoplasia permanece elevada, de modo que sua sobrevida média global em cinco anos é relatada em torno de 55% em países desenvolvidos e de 40% para países em desenvolvimento (INCA, 2012).

Diversos estudos têm evidenciado a estreita relação entre estilo de vida, fatores ambientais e predisposição genética na etiopatogenia do câncer colorretal, tais como: consumo reduzido de fibras, consumo excessivo de carne vermelha e carnes

processadas; uso excessivo de álcool, tabagismo, gordura corporal e abdominal e sedentarismo. Outros fatores de risco são a história familiar de câncer colorretal, predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino e a idade avançada, pois tanto a incidência quanto a mortalidade aumentam com a idade, representando uma importante causa de morbidade e mortalidade neste grupo etário (WOLIN et al, 2009; YOU et al, 2012; RÊGO et al, 2012).

Neste estudo, foi analisada a tendência de mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil e em suas regiões geográficas, considerando o efeito do tempo na evolução das taxas; e ainda foi realizada uma análise para avaliar a relação entre a mortalidade por este tipo de neoplasia e as condições de desenvolvimento social das cidades brasileiras de grande porte, utilizando os indicadores sociais como indicador de condição socioeconômica.

JUSTIFICATIVA

Apesar dos esforços para controlar a incidência e mortalidade por câncer de cólon e reto, esta neoplasia ainda é considerada como um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, devido à sua magnitude e ao seu impacto na qualidade de vida da população. A detecção precoce e seu tratamento adequado constituem as ferramentas principais para o controle da incidência e mortalidade por esta neoplasia.

No entanto, existe uma diferença considerável nos padrões de mortalidade dentre as regiões do país, devido a fatores ainda não muito bem estabelecidos.

Poucos são os estudos no Brasil que avaliaram a contribuição das variáveis socioeconômicas na evolução da mortalidade do câncer colorretal. Portanto, a realização de estudos que busquem contribuir para a compreensão das desigualdades regionais provocadas por diferenças no desenvolvimento no Brasil assume grande relevância, pois podem vir a contribuir para o controle desta neoplasia, no sentido de descentralizar as ações de forma que elas se tornem mais efetivas.

Os estudos ecológicos visam analisar as diferenças na ocorrência de agravos à saúde em populações distintas ou em uma mesma população em períodos de tempo diferentes e correlacionar à distribuição de fatores e/ou características nessas populações (SUSSER, 1994).

O conhecimento epidemiológico sobre a mortalidade por essa neoplasia é importante para subsidiar o planejamento de políticas de prevenção e controle eficazes para a detecção precoce, tratamento e reabilitação.

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Analisar a mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil de acordo com o desenvolvimento social, no período de 1996 a 2013.

Objetivos específicos

- Analisar a tendência temporal da mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil e em suas regiões geográficas, no período de 1996-2013;
- Comparar o padrão de mortalidade por câncer de cólon e reto e o perfil de desenvolvimento social das cidades brasileiras de grande porte, no período de 2010 a 2013.

CAPÍTULO 1

REVISÃO DE LITERATURA

1.1 PANORAMA DO CÂNCER DE CÓLON E RETO NO MUNDO E NO BRASIL

O câncer de cólon e reto é o terceiro câncer mais comum no mundo, tendo sido responsável por cerca de 1,4 milhões de casos novos em 2012, sendo diagnosticados 746.000 casos em homens e 614.000 nas mulheres (FERLAY et al, 2013).

As maiores taxas de incidência por essa patologia foram observadas em países mais desenvolvidos e industrializados, como nos Estados Unidos, Austrália e em alguns países da Europa, enquanto que as menores taxas, na África, Índia e América do Sul (WHO, 2008).

A sobrevida para este tipo de neoplasia está fortemente vinculada a fase de diagnóstico. Quando o tumor é diagnosticado em uma fase assintomática, observa-se um índice de sobrevida de cinco anos entre 90% dos casos, porém quando a neoplasia encontra-se restrita à parede intestinal esta sobrevida é relatada somente entre 70% dos casos (ICO, 2009).

Mesmo diante de avanços em diagnóstico e tratamento, a mortalidade por essa neoplasia permanece elevada, de modo que sua sobrevida média global em cinco anos é relatada em torno de 55% em países desenvolvidos e de 40% para países em desenvolvimento (INCA, 2012). Esse contexto pode estar relacionado a dificuldade de acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento do câncer de cólon e reto, a que estão submetidos os pacientes dos países mais pobres (GONÇALVES et al, 2007).

A Europa apresenta variações nas tendências de mortalidade por câncer colorretal. Na União Europeia entre 1997 e 2007 a mortalidade por câncer colorretal diminuiu cerca de 2% ao ano, de 19,7 para 17, 4/100.000 para os homens e de 12,5 a 10,5/100.000 entre as mulheres. Em 2007 as maiores taxas da União Europeia foram observadas na Eslováquia, Hungria, Croácia, República Checa e Eslovênia em homens (acima de 25/100.000) e na Hungria, Noruega, Dinamarca e Eslováquia em mulheres (acima de 14/100.000) (BOSETTI et al, 2011).

Nos Estados Unidos este tipo de neoplasia é a terceira maior causa de morte por câncer em homens e mulheres. Entretanto, as taxas de mortalidade têm diminuído nas últimas décadas, e entre os anos de 2003 e 2007 houve uma redução de 3% ao ano. Esta diminuição acelerada tem sido relacionada a adesão aos

programas de rastreamento, e estas reduções são projetadas para o futuro se a triagem e tratamento permanecerem, mas estas tendências poderiam ser mais favoráveis se houvesse maior cobertura de rastreio e detecção deste tipo de neoplasia (EDWARDS et al, 2010).

Quanto a distribuição das taxas de mortalidade por este tipo de neoplasia nas regiões brasileiras, estudos evidenciaram aumento crescente, destacando-se as regiões Sul e Sudeste, que apresentaram taxas semelhantes às aquelas de países altamente industrializados (NEVES et al, 2005; VASQUES E PERES, 2010; SILVA et al, 2011).

Em um estudo conduzido com o objetivo de prever a mortalidade por câncer colorretal no Brasil e em suas regiões geográficas, até o ano de 2025, foram verificados aumentos significativos nas taxas de mortalidade, com tendência ascendente até o ano de 2025. Em relação ao sexo, as previsões para os homens indicam aumento das taxas de mortalidade tanto ao nível nacional e por regiões geográficas, com exceção da região Sul, e já nas mulheres, as taxas crescentes são esperados para o país em geral e para as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, enquanto as taxas decrescentes são esperadas para as regiões Sudeste e Sul (SOUZA et al, 2014).

Ao contrário de alguns países desenvolvidos, como nos Estados Unidos, no Brasil ainda não estão implantados programas populacionais de rastreamento para câncer de cólon e reto, sendo recomendada como estratégia de diagnóstico precoce a divulgação ampla dos sinais de alerta para a população e profissionais de saúde, acesso imediato aos procedimentos de diagnóstico e tratamento adequado e oportuno (BRASIL, 2010).

1.2. FATORES ASSOCIADOS AO CâNCER DE CóLON E RETO.

1.2.1 Fatores hereditários e familiares

Cerca de 80% dos pacientes desenvolvem câncer de cólon e reto de forma esporádica, no entanto para 20% há uma susceptibilidade hereditária à neoplasia (YU et al, 2003).

A história familiar de câncer de cólon e reto aumenta o risco individual de duas a quatro vezes (excesso de risco familiar) de desenvolvimento desta neoplasia em ambos os sexos; porém depende diretamente do número de parentes afetados, do

grau de relacionamento dos parentes afetados e da idade ao diagnóstico (JASPERSON et al, 2010).

As condições hereditárias que frequentemente estão associadas a esta neoplasia têm sido classificadas em duas categorias: (1) polipose adenomatosa familiar (PAF), uma doença autossômica dominante, caracterizada pela presença de numerosos pólipos adenomatosos em todo trato gastrointestinal, sendo responsável por 5% dos casos de câncer de cólon e reto; (2) câncer colorretal hereditário não polipose, também é uma doença autossômica dominante, e incluem as síndromes Lynch I, que é associada apenas ao tumor do intestino grosso e Lynch II, que está associada com neoplasias em outros órgãos, usualmente de ovário e de endométrio. Indivíduos que herdam esta mutação têm uma chance de aproximadamente 80% de desenvolvimento deste tipo de neoplasia (TAYLOR et al, 2010).

Em um estudo de metanálise pesquisadores verificaram que familiares de primeiro grau de indivíduos com adenoma ou câncer de cólon e reto são considerados de alto risco para o desenvolvimento desta neoplasia (RR= 1,9; IC 95% 1,70-3,04), sobretudo se o indivíduo afetado apresentar idade menor ou igual a 60 anos (WINAWER et al, 2009).

Além dos fatores genéticos, os processos inflamatórios também estão envolvidos na gênese do câncer colorretal. Desta forma, destacam-se as doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e a colite ulcerativa. O risco do desenvolvimento desta neoplasia está relacionado com a idade de início da doença inflamatória intestinal e da extensão da mucosa envolvida (CARNEIRO NETO et al, 2006).

1.2.2 Atividade física

O sedentarismo tem sido associado a um aumento do risco de câncer de cólon e reto em ambos os sexos (SLATTERY, 2004).

A associação inversa significativa entre a prática de atividade física e o risco de desenvolvimento de câncer de cólon e reto é plausível e apoiada por vários mecanismos biológicos, dentre estes: estímulo a peristalse e consequente redução do tempo de trânsito intestinal das fezes, melhora do sistema imunológico, redução dos níveis de insulina, redução da obesidade e elevação dos níveis de prostaglandina F na circulação (SPENCE, 2009).

Em uma revisão sistemática para avaliar a associação entre atividade física e risco de câncer colorretal entre a população japonesa, foi observado que a atividade

física, provavelmente, diminui o risco de câncer colorretal entre esta população. Dentre os estudo de coorte, os autores observaram que os homens apresentaram associação protetora mais forte entre atividade física e este tipo de neoplasia, quando comparados com as mulheres. Uma possível explicação para estes achados, pode ser o fato de homens e mulheres diferirem em termos de quantidade, intensidade e duração dos exercícios (PHAM et al, 2012).

Evidências epidemiológicas sugerem que 30-60 min por dia de atividade física moderada a vigorosa intensidade são necessárias para reduzir o risco de câncer de cólon (LEE, 2003).

Em um estudo de coorte prospectiva realizado em seis países da Europa para investigar a relação entre obesidade e risco de câncer de cólon e reto em adultos de 20 a 50 anos, observou que a cada peso ganho anualmente esteve associado a um risco de 60% de desenvolver câncer de cólon (IC 95% 1,20-2,09) (ALEKSANDROVA et al, 2013).

1.2.3 Consumo de álcool

O mecanismo pelo qual o álcool participaria na carcinogênese do câncer colorretal ainda permanece incerto, embora possíveis hipóteses incluam: alteração do metabolismo do folato, efeito genotóxico do acetaldeído e aumento dos níveis de estrogênio (FERRARI et al, 2007).

O consumo de álcool pode levar a redução da capacidade do organismo em absorver o ácido fólico, vitamina presente em frutas e vegetais, já que este micronutriente participa da síntese, reparo e metilação do DNA. Níveis baixos de ácido fólico podem desempenhar um papel importante no risco do câncer colorretal (CHO et al, 2004).

Um estudo caso-controle com 250 casos e 250 controles, de ambos os sexos residentes na região de Attica, na Grécia, analisou a relação entre câncer colorretal e a quantidade e tipo de álcool consumido. Os autores observaram que a alta ingestão de álcool (mais de 48 g/dia) foi associado significativamente a um aumento da chance de desenvolvimento de câncer colorretal em homens (OR= 3,45, IC 95% 1,35-8,83) (KONTOU et al, 2012).

Em outro estudo caso-controle de base populacional, com 185 casos e 210 controles, realizado no Sudeste da Sibéria para avaliar os fatores de risco de câncer colorretal entre esta população, verificaram que a ingestão de álcool apresentava uma

razão de chances ajustada de mais de oito vezes ($OR_{aju} = 8,73$, IC 95% 5,49-13,87) de desenvolvimento desta neoplasia quando comparados com os que não faziam ingestão de bebida alcoólica (ZHIVOTOVSKIYE et al, 2012).

Em um estudo de revisão sistemática realizado para explorar o consumo de bebidas alcoólicas e o risco de câncer de cólon e reto, pesquisadores concluíram que homens que consomem de 2 a 3 doses de álcool por dia apresentaram risco maior de desenvolver este tipo de neoplasia quando comparados com os que não consomem ou o fazem ocasionalmente de ($RR = 1,24$, IC 95% 1,12- 1,48). Para as mulheres o risco foi menor ($RR = 1,08$, IC 95% 1,03-1,13) (FEDIRKO et al, 2010).

1.2.4 Tabagismo

A atuação do fumo na carcinogênese do câncer de cólon e reto se dá possivelmente através dos carcinógenos formados na queima do tabaco, os quais podem chegar ao cólon através do sistema circulatório ou, até mesmo, pela ingestão direta (ALEXANDROV et al, 1996).

A queima do tabaco produz numerosos compostos genotóxicos, incluindo aromáticos policíclicos hidrocarbonetos, aminas heterocíclicas, nitrosaminas e aminas aromáticas (LIMSUI et al, 2010).

No Brasil, um estudo ecológico realizado em 10 capitais brasileiras com o objetivo de examinar a associação entre dieta e as taxas de mortalidade para as principais localizações de câncer, entre adultos com 30 anos ou mais, não encontrou relação entre prevalência do hábito de fumar cigarros e as taxas de mortalidade por neoplasia de cólon e reto ($p = 0,70$) (SICHIERI et al, 1996).

Em um estudo caso-controle pareado com o objetivo de indentificar metabólitos que representam os hábitos tabágicos e investigar sua associação com câncer colorretal, foram comparados 255 casos de câncer cólon retal e 254 controles com outras localizações de câncer. A chance de desenvolver câncer colorretal foi de 1,9 vezes maior entre os que relataram tabagismo atual de qualquer tipo de tabaco ($OR = 1,9$, IC 95% 1,02-3,54). Já os indivíduos com níveis detectáveis de hidroxicotinina tiveram um aumento do risco de câncer colorretal em comparação com aqueles com níveis indetectáveis ($OR = 2,68$, IC 95% 1,33-5,40). (CROSS et al, 2014).

Para examinar a associação entre o tabagismo e a incidência de câncer de cólon e reto entre as norueguesas, foi desenvolvido um estudo de coorte prospectiva, com mulheres de idade entre 30 e 69 anos, no período de 1991 a 1998. As mulheres

fumantes apresentaram um risco 20% maior de desenvolver esta neoplasia (RR = 1,2, 95% IC 1,0-1,5). A fração atribuível populacional foi estimada em 12%, o que indicou que aproximadamente um em oito dos casos de câncer de cólon e reto poderiam ter sido evitados ao nível da população (GRAM et al, 2009).

1.2.5 Fatores da dieta

Estudos epidemiológicos realizados em diversos países têm apontado que a adoção de hábitos saudáveis podem contribuir para a ausência e/ou redução de casos de doenças. Por outro lado, os hábitos alimentares e os vários componentes dietéticos exercem um papel importante na etiologia do câncer e, atualmente, são bastante estudados como fatores de proteção ou de risco para neoplasia (WHO, 1997).

A renda familiar é um fator determinante para o estado nutricional, pois impacta diretamente na aquisição de frutas, legumes e verduras. Dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2008-2009 apontam que existe uma relação inversa entre o preço e a quantidade adquirida de frutas, legumes e verduras e uma relação direta entre renda e aquisição destes alimentos (IBGE, 2010).

As mudanças observadas no consumo alimentar no Brasil, com especial destaque para o aumento da densidade energética, maior consumo de carnes, leite e derivados ricos em gorduras e redução do consumo de cereais, frutas, verduras e legumes, constituem um importante fator de risco para o desenvolvimento das doenças crônicas (MONTEIRO et al, 2000).

Em uma revisão sistemática para analisar os fatores de risco de câncer de cólon e reto na China, observou-se que o consumo de fibras dietéticas tem um papel protetor contra o câncer de cólon e reto (OR= 0,8) (CHEN et al, 2003).

Alguns mecanismos têm sido relacionados a função das fibras no processo de carcinogênese. Um deles é o efeito fisiológico e mecânico das fibras, que fazem com que as fezes aumentem de volume e isso facilitaria a retirada dos carcinógenos, reduzindo o tempo de contato desses agentes com a mucosa do intestino. Outro mecanismo está relacionado com a propriedade físico-química da fibra de se ligar aos ácidos biliares, reduzindo a absorção de lipídios. O terceiro meio leva em conta a capacidade da fibra dietética servir como substrato para fermentação das bactérias presentes no cólon, contribuindo para o aumento da massa bacteriana e, para aumento do volume das fezes, que leva à produção de ácidos graxos de cadeia curta

(acetato, propionato e butirato), alterando o pH e a microflora intestinal, exercendo efeitos fisiológicos benéficos (HOWE et al, 1992).

Em uma revisão de estudos caso-controle realizados no norte da Itália, entre os anos de 1983 e 1998, para avaliar os diversos aspectos da dieta mediterrânea no desenvolvimento de cânceres epiteliais, verificou-se que o maior tercil de consumo de grãos refinados estava associado com o aumento da estimativa de risco para o desenvolvimento de câncer de cólon e reto. Por outro lado, a ingestão de grãos integrais foi relacionada a um risco reduzido deste tipo de neoplasia (LA VECCHIA, 2004).

Em uma revisão com 13 estudos de coorte prospectivas de dieta e câncer conduzido com homens e mulheres que foram acompanhados entre 6 a 20 anos de estudo, para avaliar a associação entre a ingestão de fibra alimentar e risco de câncer colorretal, observou-se uma associação inversa significativa para o maior quintil de consumo de fibras no modelo ajustado à idade (RR = 0,84, IC 95% 0,77-0,92). No entanto, após o ajuste por outros fatores de risco alimentares, a ingestão elevada de fibras perdeu a significância (AUNE et al, 2011).

Apesar de muitos estudos epidemiológicos avaliarem a ingestão das fibras dietéticas e seu papel no desenvolvimento no câncer de cólon e reto, outros componentes da dieta, como o tipo e a quantidade de lipídios ingeridos, a quantidade de calorias, proteínas, vitamina A, vitamina D e cálcio são também importantes.

Uma série de estudos epidemiológicos para explorar as associações entre fatores de risco e incidência para câncer colorretal, cientistas concluíram que o consumo de cinco ou mais porções de carne vermelha por semana está associado a um risco moderado (RR = 1,13, IC 95% 1,09-1,16). O alto consumo de frutas (RR= 0,85, IC 95% 0,75-0,96) e vegetais (RR = 0,86, IC 95% 0,78-0,94) três ou mais vezes por dia, está associado inversamente ao risco de desenvolver esta neoplasia (JOHNSON et al, 2013).

Um estudo ecológico realizado em 10 capitais brasileiras também demonstrou que dietas ricas em gorduras estão correlacionadas com mortalidade por câncer de cólon e reto ($\beta=0,27$; $p=0,0006$, ajustado por idade). No mesmo trabalho, também se observou uma correlação entre a mortalidade por esta neoplasia e o conteúdo energético elevado da dieta ($\beta=0,19$; $p=0,001$), ingestão de mate ($\beta=0,35$; $p=0,0002$) e consumo de cereais ($\beta=0,97$; $p=0,001$).

Em um estudo conduzido para avaliar quantitativamente a relação entre a ingestão de energia e a incidência de câncer colorretal, foi observada uma associação inversa e significativa entre a ingestão de energia e incidência destes tipos de neoplasias. Nas análises de subgrupos, o alto consumo de energia foi associado com uma redução do risco de câncer colorretal (RR= 0,90, IC 95% 0,81-0,99) (YU et al, 2012).

Em uma metanálise de estudos observacionais realizada para avaliar a associação entre o consumo de vegetais crucíferos e o desenvolvimento de câncer colorretal, os autores concluíram que existe uma associação inversa e significativa entre o consumo de vegetais crucíferos e o desenvolvimento desta neoplasia. Ao avaliar separadamente os efeitos do consumo de repolho e brócolis, os resultados foram semelhantes (WU et al, 2013).

Dados da última Pesquisa sobre Orçamentos Familiares 2008-2009 apontaram diferenças regionais relevantes em relação ao padrão da dieta dos brasileiros. A região Sul apresentou o menor percentual do País de consumo de cereais, leguminosas e oleaginosas (5,5%), enquanto os maiores percentuais ocorreram nas Regiões Nordeste (10,3%) e Centro-Oeste (10,2%). Já a região Sudeste teve o maior percentual de consumo de alimentos industrializados (3,5%), equivalente ao dobro do encontrado na Região Nordeste (1,7%) (IBGE, 2010).

Em outubro de 2015, cientistas de dez países se reuniram na Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC), e concluíram, após a análise de mais de 800 estudos publicados em todo o mundo, sobre a carcinogenicidade do consumo de carne vermelha e carne processada (IARC, 2015). A proporção da população que consome carne vermelha varia em todo o mundo, de menos de 5% até 100%, e esta magnitude varia de acordo principalmente com dois fatores: a cultura local e o poder aquisitivo da população, que a permite ter acesso a este tipo de produto, que em geral é mais caro que outros itens da dieta, como farináceos e leguminosas (BOUVARD et al, 2015).

Estas características dos padrões de consumo devem ser consideradas na avaliação das diferenças encontradas nas taxas de mortalidade por câncer de cólon/reto entre as regiões e brasileiras, já que as regiões Sul e Sudeste, quando comparadas às demais, apresentam provavelmente, estilos de vida que poderiam levar ao maior risco de desenvolvimento desta neoplasia, como o baixo consumo de fibras e o alto teor de lipídios na dieta.

1.3. DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO NO BRASIL

O Brasil é considerado um país complexo, por apresentar ao mesmo tempo características de países desenvolvidos para uma parte da população, enquanto que outros permanecem excluídos de toda a riqueza produzida no país. Porém, nos últimos anos, mesmo diante deste cenário de desigualdade social, pode ser verificado o aumento da expectativa de vida do brasileiro, com o aumento do número de habitantes da população com 60 anos ou mais (CAMPOLINA, 2013).

Projeções do IBGE apontam que para o ano de 2025, o Brasil será o sexto país com a maior população de pessoas de 60 anos ou mais no mundo, porém as condições sociais e de saúde não conseguiram acompanhar os avanços na expectativa de vida dos brasileiros.

De acordo com os dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), a desigualdade na distribuição de renda no Brasil apresentou uma substancial queda nos últimos anos, porém continua muito elevada em comparação com outros países (IPEA, 2008). Organismos internacionais (Banco Mundial, Organização Mundial da Saúde) têm apontado que, sem que haja uma redução significativa nas inequidades sociais, não será possível alcançar melhoras no quadro global de saúde da população (CARMO et al, 2003).

Apesar das transformações econômicas no Brasil, com aumento da riqueza produzida e modernização da economia, com a elevação do PIB *per capita* que passou de 2.060 dólares, em 1960, para 5.720 dólares em 2006, não foi possível observar uma melhoria na renda das famílias brasileiras. Mesmo com o avanço da economia no país, as regiões ainda apresentam grandes disparidades em relação a indicadores de emprego e de saúde. Em 2006, cerca de 23% das famílias na Região Nordeste tinham uma renda *per capita* inferior a até um quarto do salário mínimo, enquanto esse percentual era de 5,5% na Região Sul. Da mesma forma, a proporção de pobres na população nordestina, em 2005, era cerca de três vezes maior que a do Sul. Mesmo com as melhorias relacionadas à valorização do salário mínimo e aos programas de transferência de renda intensificados nos últimos anos, a distribuição de renda no Brasil continua entre as piores do mundo (PNUD, 2006).

Os avanços e contradições no desenvolvimento econômico e social das últimas décadas também puderam ser observados na situação de saúde demonstrando o fato de que a distribuição de saúde e doença em uma sociedade não é aleatória, estando

associada à posição social, que por sua vez define as condições de vida e trabalho dos indivíduos e grupos (BRASIL, 2006).

As capitais brasileiras que experimentavam mais precocemente mudanças na estrutura etária, urbanização e desenvolvimento foram as que propiciaram também, de forma mais rápida, as condições para o crescimento das doenças crônicas não transmissíveis (CESSE, 2007).

As tendências positivas observadas nas últimas décadas com relação à renda, escolaridade e saúde se expressam na evolução do índice de desenvolvimento humano (IDH), do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), que passou de 0,55 em 1980 para 0,73 em 2012 (PNUD, 2012).

1.4. TRANSIÇÃO DE CÂNCER NO BRASIL: ANÁLISE A PARTIR DO DESENVOLVIMENTO

O estudo do câncer e sua distribuição demográfica refletem as condições de vida das populações e do desenvolvimento da sociedade. Alguns fatores têm interferido diretamente na configuração epidemiológica do câncer, tal como a expectativa de vida ao nascer, a composição etária e migração interna da população.

Diversos autores têm demonstrado a influência determinante desses fatores sobre a morbidade, mortalidade, acesso aos programas preventivos e tratamento, indicando a necessidade do estudo destas relações (GOLDBERG, 2002).

Com o deslocamento populacional de uma região para outra, gerou-se um incremento no processo de ocupação desenfreada dos grandes centros urbanos, criando bolsões de miséria nas periferias das metrópoles brasileiras. Esse fato expressa, de forma contundente, as diferenças regionais, as quais se consolidam com exuberância nas áreas metropolitanas. Assim, os cânceres característicos de regiões pobres passaram a integrar o perfil de morbimortalidade das cidades, constituindo-se, então, um indicador de classes sociais em espaços comuns, convivendo nos gráficos de incidência e mortalidade (KLIGERMAN, 1999).

Para se avaliar o nível de desenvolvimento socioeconômico e a qualidade de vida das populações, o indicador de mensuração utilizado amplamente é o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Esse índice é a síntese de quatro indicadores, a saber: PIB (Produto Interno Bruto) *per capita*, expectativa de vida, taxa de alfabetização de pessoas com 15 anos ou mais, e taxa bruta de matrícula nos três

níveis de ensino. O Brasil possui uma variação considerável de IDH entre os estados da federação, apresentando índices de 0,534 no Piauí a 0,869 no Rio Grande do Sul e no Distrito Federal. Essas variações refletem as diferenças existentes relacionadas com o acesso aos serviços de saúde e educação, bem como reflete a distribuição de renda, a qualidade e as condições de vida das populações nessas áreas geográficas (PNUD, 2006).

Pesquisadores avaliaram os padrões mundiais de carga de câncer, tanto em termos de incidência e mortalidade, e previram cenários futuros em relação aos diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômicos, medidos usando o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Este estudo fornece uma boa explicação da teoria da transição do câncer, e que serve tanto para fins de pesquisa e orientação na definição de prioridades para o controle do câncer (BRAY et al, 2012).

A transição do câncer pode ser considerada como uma extensão ou a conclusão da teoria de Omran da transição epidemiológica. No princípio desta teoria se observa uma mudança no perfil de doenças infecciosas para as doenças não transmissíveis, e neste sentido a teoria da transição do câncer experimenta uma mudança de predominância dos casos de câncer ligados a infecções, para os cânceres associados a fatores de risco que são principalmente não-infecciosos e possivelmente relacionados a um estilo de vida ocidental. Em áreas de alto IDH na Europa, quatro tipos de câncer (pulmão, mama, cólon e reto e próstata) são responsáveis por quase a metade da carga total de incidência de câncer; nas áreas de IDH médio, misturam-se altas taxas de câncer de pulmão, cólon e reto, estômago e fígado; finalmente, em áreas com baixa IDH, os tipos de câncer mais frequentes parecem ser os do colo do útero, o fígado, o sarcoma de Kaposi e linfoma de não-Hodgkin, todos tipicamente com origem em agentes infecciosos (respectivamente, HPV, vírus da hepatite B e C e HIV) (CLEGG et al, 2009).

Não foram encontrados estudos que tenham descritos a evolução das taxas de mortalidade por câncer de cólon e reto com enfoque no desenvolvimento econômico para uma comparação de achados no Brasil.

Nos estudos citados acima, são explorados o contexto do desenvolvimento para explicar a dinâmica de incidência e mortalidade por tipos de cânceres específicos; e neles fica clara a ideia de que o padrão de morbimortalidade por este grupo de causas apresenta uma relação direta com o contexto socioeconômico (BRAY et al, 2012; CLEGG et al, 2009).

Mais pontualmente, estes estudos mostram que, em 2008, a maior carga de câncer estava concentrada em áreas de muito elevado IDH, que representavam quase 40% da carga de incidência global, apesar de ser responsável por apenas 15% da população mundial; já em áreas com IDH baixo, a carga de câncer respondia por apenas 2% da carga global de doenças, com uma população que representa cerca de 6% da população global (BRAY et al, 2012).

De forma semelhante, outros pesquisadores descrevem os achados sobre disparidades para câncer auto referido, de acordo com o status socioeconômico individual (SSE) e características demográficas para todos os cânceres combinados e para sítios específicos (pulmão, mama, próstata, colo do útero e melanoma). Os autores observaram que havia gradientes consistentes nas taxas de incidência para os principais tipos de câncer, como de pulmão, mama feminina, próstata, colo do útero e melanoma da pele; escolaridade, renda familiar e situação de pobreza. No período de 1979-1998, os homens com ensino médio incompleto e aqueles com o ensino médio completo tiveram razões de taxas de câncer de pulmão de 3,01 e 2,32, respectivamente, quando comparados aos homens com ensino superior. Já o gradientes educacionais em câncer de pulmão para as mulheres foi menor do que para os homens. Para o câncer de próstata e de mama, a alta escolaridade foi associada com maior incidência destas localizações, com razões de taxas, respectivamente, de 1,26 e 1,35. Finalmente, em comparação com as pessoas com ensino superior, aqueles com até o ensino médio tinham um risco reduzido de melanoma da pele (razão de taxas = 0,55), mas um risco elevado para o câncer do colo do útero (razão de taxas = 3,24) (CLEGG et al, 2009).

Um estudo destaca as disparidades na incidência, mortalidade e sobrevida de câncer, em especial, ao câncer de mama, em relação a raça/etnia e pobreza no município ou setor censitário de residência nos Estados Unidos. Foram utilizados quatro grupos de área socioeconômica, com base no percentual de pobreza no município de residência (<10, 10-15, 15-20, >20%) e cinco grupos étnico-raciais (brancos, negros, asiáticos, índios e latino-americanos). Os autores observaram que, de 1987 a 2004, as disparidades de área socioeconômica diminuíram de 20% a 30% para a incidência, e em cerca de 100% de mortalidade. Em contraste, as disparidades de área socioeconômica relativas no uso da mamografia aumentaram em 161% (WARD et al, 2004).

As prioridades da política de controle de câncer no Brasil baseiam-se no perfil de morbidade e mortalidade dos diversos estados e municípios do país, apresentando ampla variação de região para região. De posse das estimativas de casos incidentes de câncer segundo localizações primárias, pode-se oferecer informações epidemiológicas que são fundamentais para o planejamento de ações de promoção à saúde, detecção precoce e de atenção oncológica em todos os níveis. Neste sentido, reconhecer as desigualdades regionais provocadas por diferenças no desenvolvimento é fundamental para descentralizar as ações de forma que elas se tornem mais efetivas.

CAPÍTULO 2

MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Delineamento, População de Referência e Fonte de dados

Trata-se de um estudo ecológico analítico para avaliar a relação entre a mortalidade por câncer de cólon e reto e o desenvolvimento social, cuja população de estudo foi composta por óbitos por esta neoplasia, ocorridos no Brasil, no período de 1996 a 2013.

Os dados foram obtidos com base nos arquivos de declarações de óbito não nominais provenientes do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e que estão disponíveis no sítio do Departamento de Informática do SUS (DATASUS):

(http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm).

Os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID) que foram utilizados referem-se à causa básica de óbito, na 10ª revisão C18, C19 e C20 (que incluem todas as subcategorias).

Os dados populacionais foram obtidos no site do DATASUS, baseados nos censos populacionais de 1991, 2000 e 2010, e as projeções intercensitárias para as populações para primeiro de julho dos anos intercensitários estimadas pelo IBGE.

2.2 Procedimentos de Operacionalização

2.2.1 Análise da série temporal da taxa de mortalidade

Realizou-se uma análise de séries temporais, cuja unidade de observação foram as taxas de mortalidade por neoplasia de cólon e reto no Brasil entre os anos de 1996 e 2013. Os dados foram obtidos com base nos arquivos de declarações de óbito não nominais provenientes do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e que estão disponíveis no sítio do DATASUS (http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm, acessado em 19/Abr/2014). Os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID) utilizados referiram-se à causa básica de óbito, na 10ª revisão C18, C19 e C20 (que incluem

todas as subcategorias). Para o cálculo dos coeficientes de mortalidade utilizou-se como denominador as estimativas populacionais anuais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), por sexo, faixa etária e região de residência. Os dados de população residente no Brasil para o ano de 2013 não estão disponíveis no sítio do DATASUS, desta forma foi estimado através das projeções populacionais intercensitárias do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), calculadas através de interpolação linear.

Embora estejam disponíveis no site do DATASUS os dados a partir de 1980, optou-se por utilizar somente os óbitos classificados na CID 10, já que no período de 1980 a 1995, os óbitos por neoplasias de reto estavam classificados juntamente com o neoplasma maligno de ânus.

A correção dos óbitos por câncer de cólon e reto foi realizada através dos óbitos por causas mal definidas (códigos: R00-R99 da CID-10). Tendo em vista que os registros de óbitos por câncer, na maioria das vezes, são mais bem declarados do que as demais causas de óbito, supõe-se que a representação dos cânceres entre as causas mal definidas seja menor, tornando incorreta uma redistribuição proporcional de todos os óbitos por causas mal definidas (Mello Jorge et al, 2002). Desta forma, para evitar a superestimação do número de óbitos, foram redistribuídos proporcionalmente 50,0% dos óbitos como correspondente às neoplasias, por sexo, faixa etária e área geográfica (GAMARRA, 2010).

Coeficientes brutos de mortalidade por 100 mil habitantes foram calculados e, posteriormente, padronizados pelo método direto utilizando a população mundial proposta por Segi et al, 1960 e modificada por Doll, 1966. Inicialmente as séries temporais foram escritas da seguinte forma:

$$Z_t = f(t) + a_t, t=1,2,3,\dots, N,$$

onde $f(t)$ é chamada de sinal, e a_t é chamado de ruído. Neste modelo, o sinal $f(t)$ é uma função do tempo determinada, e a_t é uma variável aleatória, independente de $f(t)$. Os pressupostos do modelo são que as variáveis aleatórias a_t não sejam correlacionadas, e tenham como parâmetros a média zero e a variância constante, ou seja,

$$\begin{aligned}
E(a_t) &= 0, \forall; \\
E(a_t^2) &= \sigma_a^2, \forall t \\
E(a_t a_s) &= 0, s \neq t
\end{aligned}$$

A série a_t com as características acima é conhecida como *ruído branco*.

Supõe-se inicialmente que a componente sazonal não esteja presente, por não se tratar de evento relacionado a nenhuma característica ambiental, como é o caso de algumas doenças tropicais. Considera-se, então, o seguinte modelo

$$Z_t = T_t + a_t,$$

onde a_t é uma variável aleatória com média zero e variância σ_a^2 . Deve-se verificar primeiramente, se a série não se trata de uma série estacionária, ou seja, sem tendência. Para isso, foi aplicado o teste de Wald-Wolfowitz. Considerou-se, para isto, as seguintes etapas:

Seja $\{Z_t, t = 1, \dots, N\}$ uma série temporal com N observações. Foi considerada M como a mediana das N observações de Z_t . Foi atribuído o símbolo “p” para os valores maiores ou iguais à mediana, e “q” menores que a mediana, para cada elemento Z . Desta forma, $N = N_a + N_b$. Ainda, ao longo da série haverá grupos de observações marcados por “p” ou “q”. Considere ainda “T” como o número de grupos com símbolos iguais.

Para a avaliação, foram formuladas as hipóteses:

H_0 = "Não Existe tendência"

H_1 = "Existe tendência"

A estatística de teste foi mensurada através do número total de grupos. Assim, rejeitamos a hipótese nula H_0 se tivermos um número pequeno de grupos com símbolos iguais, ou seja, se “T” for relativamente pequeno. Para valores de N_a ou N_b superiores a 20, pode-se utilizar o Teorema Central do Limite e aproximar a distribuição de T por uma normal, isto é,

$T \sim N(\mu, \sigma^2)$, onde

$$\mu = \frac{2N_a N_b}{N} + 1 \quad \text{e} \quad \sigma = \sqrt{\frac{2N_a N_b (2N_a N_b - N)}{N^2 (N - 1)}}$$

Para testar a hipótese, foi considerado o nível de significância de 95%.

Em seguida, com o objetivo de se obter uma primeira ideia da evolução dos valores das taxas das séries, avaliando o efeito da tendência, foi realizado o teste de Cox-Stuart. Este método, baseado na distribuição binomial, baseia-se em agrupar as observações em pares. A cada par (X_i, X_{i+c}) associa o sinal “+”, se $X_i < X_{i+c}$ e o sinal “-”, se $X_i > X_{i+c}$, eliminando os empates, para $c = N/2$, em que N é o número de observações da série e X_i é a observação ($i = 1, \dots, N$).

O teste usado para verificar a seguinte hipótese:

$$H_0: P(X_i < X_{i+c}) = P(X_i > X_{i+c}) \forall i$$

$$H_1: P(X_i < X_{i+c}) \neq P(X_i > X_{i+c}) \forall i$$

As hipóteses testam a existência de tendência (H_1) ou não (H_0). Se a probabilidade de sinais “+” for igual à probabilidade de sinais “-”, não existe tendência. Para isso, considera-se que a distribuição é dada por

$$T \sim \text{Bin}(n, p), \text{ sendo } n=N \text{ e } p=0,5.$$

Assim, após verificar a o efeito, a tendência de mortalidade foi analisada utilizando-se a técnica de regressão polinomial (LATORRE, 2001), com a qual se avaliou a tendência da razão dos coeficientes de mortalidade entre os sexos masculino e feminino. Iniciou-se o estudo de regressão a partir da construção de gráficos de dispersão dos pontos, considerando como variável dependente (y) o coeficiente de mortalidade, e como variável independente (x) a variável ano centralizada pelo ponto médio do período ($x-2003$). Daí em diante, modelos de regressão linear simples, de segundo e terceiro graus foram testados. A eleição do modelo mais adequado seguiu os critérios de melhor ajuste do coeficiente de determinação (R^2), da análise dos resíduos e da significância estatística do modelo

(considerando o nível de 5% de significância), e quando estas se assemelharam, decidiu-se pelo modelo mais simples.

Para o cálculo das taxas de mortalidade foi utilizado o programa Excel 2013. Para as análises de tendência, para calcular o incremento anual da razão de sexos (APC), e a variação dos últimos 5 e 10 anos (AAPC), utilizou-se o método *Joinpoint* (ponto de inflexão), que permite o ajuste de dados de uma série a partir do menor número possível de *joinpoints* (zero, ou seja, uma reta sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de mais *joinpoints* é estatisticamente significativa. Os testes de significância utilizados baseiam-se no método de permutação de Monte Carlo e no cálculo da variação percentual anual da razão, utilizando o logaritmo da razão (KIM et al, 2000).

Cada ponto significativo que indica uma mudança na queda (se houver alguma) foi mantido no modelo final. Para descrever a tendência linear por período, a porcentagem anual estimada de mudanças e o Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%) foram depois computados para cada uma de suas tendências, compondo uma linha de regressão de acordo com o logaritmo natural dos índices, utilizando o calendário anual como a variável de regressão.

2.2.2 Análise de relação entre a mortalidade por câncer colorretal e desenvolvimento social

A unidade de análise foram os municípios brasileiros considerados de grande porte, ou seja, com mais de 100 mil habitantes, de acordo com o critério do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2002). Foram incluídos no total 287 municípios para análise, distribuídos nas cinco macrorregiões brasileiras. Considerando que o estudo procurou observar indicadores que são uma proxy do efeito contextual da situação social, optou-se por trabalhar em agregados municipais. Considerou-se que as análises seriam extrapoláveis apenas para o nível agregado, e não individual, com isso evitando a falácia ecológica na discussão.

Os indicadores sociais adotados foram obtidos a partir do *Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil*. Dentre os indicadores do Atlas, neste estudo foi utilizado o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHm), que é uma medida resumida do progresso ao longo prazo, sendo obtido pela média geométrica de três dimensões referentes a longevidade, educação e renda. O IDH não considera apenas fatores econômicos para analisar o desenvolvimento de um país ou mesmo de um

município, considerando a expectativa de vida como medida proxy de uma vida longa e saudável (saúde); o padrão de vida (renda), medido pela Renda Nacional Bruta (RNB) per capita expressa em poder de paridade de compra (PPP) constante, em dólar, tendo 2005 como ano de referência; e o acesso ao conhecimento (educação), medido por: i) média de anos de educação de adultos, que é o número médio de anos de educação recebidos durante a vida por pessoas a partir de 25 anos; e ii) a expectativa de anos de escolaridade para crianças na idade de iniciar a vida escolar (PNUD, 2015).

Os outros indicadores utilizados foram o Coeficiente de Gini (utilizado para medir a desigualdade de distribuição de renda domiciliar *per capita*, cujo valor varia de 0, quando não há desigualdade, a 1, representando a desigualdade máxima), o Grau de Urbanização (trata-se do percentual da população residente em áreas urbanas, em determinado espaço geográfico) e a Razão de Renda (expressa a concentração da renda pessoal, ao comparar os estratos extremos de renda; ou seja, quanto mais elevados os valores, maior o desnível de renda entre grupos populacionais dos estratos considerados).

A escolha dos indicadores deste estudo foi feita baseada em sua abrangência, segundo a literatura utilizada, por contemplarem informações relacionados à saúde, à educação, aos fenômenos que compõem um sistema econômico. Todos os indicadores sociais utilizados correspondem ao Censo de 2010.

Os indicadores de mortalidade, diferente dos indicadores sociais sintéticos, foram calculados a partir de microdados do Sistema de Informações sobre Mortalidade, através aplicativo Tabnet, do Ministério da Saúde, classificados segundo a Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (OMS, 1995), Foram selecionados os óbitos que possuíam como registro de causa básica neoplasia maligna de cólon e reto, representados pelos códigos C18, C19 e C20 (que incluem todas as subcategorias), para os anos de 2010 a 2013 para o cálculo das taxas.

As informações demográficas anuais utilizadas, segundo faixa etária e município de residência, foram obtidas através da projeção intercensitária do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foi calculada a taxa de incidência acumulada para os óbitos no período analisado.

Foram calculados os coeficientes brutos e padronizados de mortalidade por 100 mil habitantes. Para fins de comparação foi realizada a padronização dos coeficientes

de mortalidade, empregando-se o método direto e sendo adotada como padrão a população mundial proposta por Segi e modificada por Doll.

Para a análise, os municípios que compuseram o conjunto de localidades estudadas, foram caracterizados segundo o perfil dos indicadores utilizados através de análise classificatória multivariada de agrupamento pelo método *K-means* (Mingoti, 2005) no pacote estatístico SPSS versão 21, formando dois grupos distintos, que delimitaram diferentes perfis de desenvolvimento.

A classificação multivariada, também denominada análise de cluster, visou identificar grupos relativamente homogêneos de casos (municípios, neste estudo) baseados em características selecionadas (variáveis socioeconômicas, neste estudo). Estes agrupamentos foram definidos por critérios fundamentados em distâncias. Neste estudo foi utilizado o método não hierárquico *K-means*, que emprega a distância Euclidiana para definir o centro dos grupos.

A partir da média global dos indicadores (IDH, coeficiente de Gini, grau de urbanização e razão de renda) foram classificados em altos ou baixos, e os agrupamentos foram então classificados de acordo com sua caracterização segundo os indicadores que o compuseram um contexto social (bom ou ruim).

A partir da classificação dos agrupamentos, as taxas médias de mortalidade ajustadas por câncer de cólon e reto dos clusters foram comparadas, tendo duas hipóteses unicaudais:

$$H_0: \bar{X}_{m_1} = \mu_m$$

$$H_0: \bar{X}_{m_2} = \mu_m$$

$$H_1: \bar{X}_{m_1} > \mu_m$$

$$H_1: \bar{X}_{m_2} < \mu_m$$

Sendo

$\bar{X}_{m_1}$ = taxa média de mortalidade por câncer de cólon e reto do cluster 1

$\bar{X}_{m_2}$ = taxa média de mortalidade por câncer de cólon e reto do cluster 2

μ_m = taxa média de mortalidade por câncer de cólon e reto do total de municípios.

Para testar as hipóteses, foi utilizado o teste de Mann Whitney e avaliada sua estatística U, ao nível de significância de 5%. Para analisar mais detalhadamente a variabilidade dos indicadores, foi calculada a correlação bivariada de Spearman,

visando explicitar relações que ficam suavizadas na comparação das médias entre os grupos de municípios.

2.3 Aspectos éticos

Esta tese cumpriu as exigências éticas contidas nos termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa. Por utilizar dados agregados e não nominais e de acesso público, desta forma não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

ARTIGO 1

**Evolução da mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil e regiões,
segundo sexo, 1996-2013.**

Proposta de submissão Cancer Epidemiology

Evolução da mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil e regiões, segundo sexo, 1996-2013.

RESUMO

O câncer de cólon e reto está entre as quatro neoplasias mais frequentes no Brasil, sendo um problema de saúde pública. O objetivo do estudo é descrever o padrão de distribuição da mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil e regiões, por sexo, no período de 1996 a 2013. Utilizou-se os valores de taxas de mortalidade padronizadas e estratificadas por sexo entre 1996 e 2013, através dos modelos de regressão polinomial. Foi observado que, para as tendências lineares das taxas de mortalidade, para ambos os sexos, há tendência de aumento linear estatisticamente significativa em ambos os modelos, sendo as taxas e as tendências maiores para homens do que para mulheres, respectivamente, 7,0% ao ano ($R^2=0,96$; $p<0,001$) e 6,6% ao ano ($R^2=0,84$; $p<0,001$). Observa-se diferença na magnitude e comportamento da tendência entre as regiões. Entende-se que é importante conhecer a tendência das taxas de forma a definir populações prioritárias para intervenções precoces que aumentem a sobrevida e reduzam a mortalidade.

Palavras-chave: Mortalidade, Neoplasia do Cólon, Estudos de Séries Temporais

INTRODUÇÃO

O câncer de cólon e reto é o terceiro câncer mais comum no mundo, tendo sido responsável por cerca de 1,4 milhões de casos novos em 2012, sendo diagnosticado 746.000 casos em homens e 614.000 nas mulheres¹.

Em relação à incidência desta neoplasia no Brasil, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para 2015 é de que o câncer de cólon e reto acometerá 15.070 homens e 17.530 em mulheres, consistindo na terceira e segunda localização anatômica, respectivamente. Dentre as regiões brasileiras, a Sudeste apresentou a mais elevada taxa padronizada de incidência de câncer de cólon e reto para o sexo masculino 22,67/100.000 e feminino 24,56/100.000. As menores taxas padronizadas de incidência foram observadas na região Norte, com 4,48/100.000 e 5,30/100.000, respectivamente, entre os homens e as mulheres².

Quanto à distribuição das taxas de mortalidade por este tipo de neoplasia nas regiões brasileiras, estudos evidenciaram aumento crescente, destacando-se as regiões Sul e Sudeste, que apresentaram taxas semelhantes àsquelas de países altamente industrializados^{3,4,5}.

Mesmo diante de avanços em diagnóstico e tratamento, a mortalidade por essa neoplasia permanece elevada, de modo que sua sobrevida média global em cinco anos é relatada em torno de 55% em países desenvolvidos e de 40% para países em desenvolvimento⁶.

Diversos estudos têm evidenciado a estreita relação entre estilo de vida, fatores ambientais e predisposição genética na etiopatogenia desta neoplasia, tais como: consumo reduzido de fibras, consumo excessivo de carne vermelha e carnes processadas, uso excessivo de álcool, tabagismo, gordura corporal e abdominal e sedentarismo. Outros fatores de risco são a história familiar de câncer de cólon e reto, predisposição genética ao desenvolvimento de doenças crônicas do intestino e a idade avançada, pois tanto a incidência quanto a mortalidade aumentam com a idade, representando uma importante causa de morbidade e mortalidade neste grupo etário^{7,8,9}. Portanto, o rastreamento da população continua a oferecer as melhores perspectivas de redução nas taxas de mortalidade.

O conhecimento epidemiológico sobre a mortalidade por essa neoplasia é importante para subsidiar o planejamento de políticas estruturadas e eficazes para a detecção precoce, tratamento e reabilitação. Este estudo teve como objetivo analisar

a tendência temporal da mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil e em suas regiões geográficas, no período de 1996-2013.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de séries temporais, cuja unidade de análise foram as taxas de mortalidade por neoplasia de cólon e reto no Brasil entre os anos de 1996 e 2013. Os dados não nominais do Sistema de Informações sobre Mortalidade foram obtidos através do aplicativo Tabnet, do Ministério da Saúde. Os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID) utilizados referiram-se à causa básica de óbito, na 10^a revisão C18, C19 e C20 (que incluem todas as subcategorias). Para o cálculo dos coeficientes de mortalidade utilizou-se como denominador as estimativas populacionais anuais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), por sexo, faixa etária e região de residência, de 1996 a 2012. Para o ano de 2013, foi calculada a estimativa através das projeções populacionais intercensitárias do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), calculada através de interpolação linear.

A correção dos óbitos por câncer de cólon e reto foi realizada através dos óbitos por causas mal definidas (códigos: R00-R99 da CID-10). Tendo em vista que os registros de óbitos por câncer, na maioria das vezes, são mais bem declarados do que as demais causas de óbito, supõe-se que a representação dos cânceres entre as causas mal definidas seja menor, tornando incorreta uma redistribuição proporcional de todos os óbitos por causas mal definidas¹⁰. Desta forma, para evitar a superestimação do número de óbitos, foram redistribuídos proporcionalmente 50,0% dos óbitos como correspondente às neoplasias, por sexo, faixa etária e área geográfica¹¹.

Coeficientes brutos de mortalidade por 100 mil habitantes foram calculados e, posteriormente, padronizados pelo método direto utilizando a população mundial proposta por Segi et al¹² e modificada por Doll et al.¹³.

Foi verificada a estacionariedade da série temporal, através do teste de Wald-Wolfowitz, e o efeito da tendência, através do teste de Cox-Stuart.

Após verificar o efeito, a tendência de mortalidade foi analisada utilizando-se a técnica de regressão polinomial¹⁴, com a qual se avaliou a tendência da razão dos

coeficientes de mortalidade entre os sexos masculino e feminino. O coeficiente de mortalidade por câncer de cólon e reto foi considerado como variável dependente (y) e o ano centralizado pelo ponto médio do período (x-2003), foi utilizado como variável independente (x). Foram testados os modelos de regressão linear simples, de segundo e terceiro graus. Optamos como modelo elegível aquele que possuiu o melhor ajuste do coeficiente de determinação (R^2), significância estatística (considerando o nível de 5% de significância) e análise dos resíduos. Nos casos em que os modelos apresentaram similaridade, foram escolhidos os que apresentaram o modelo mais simples.

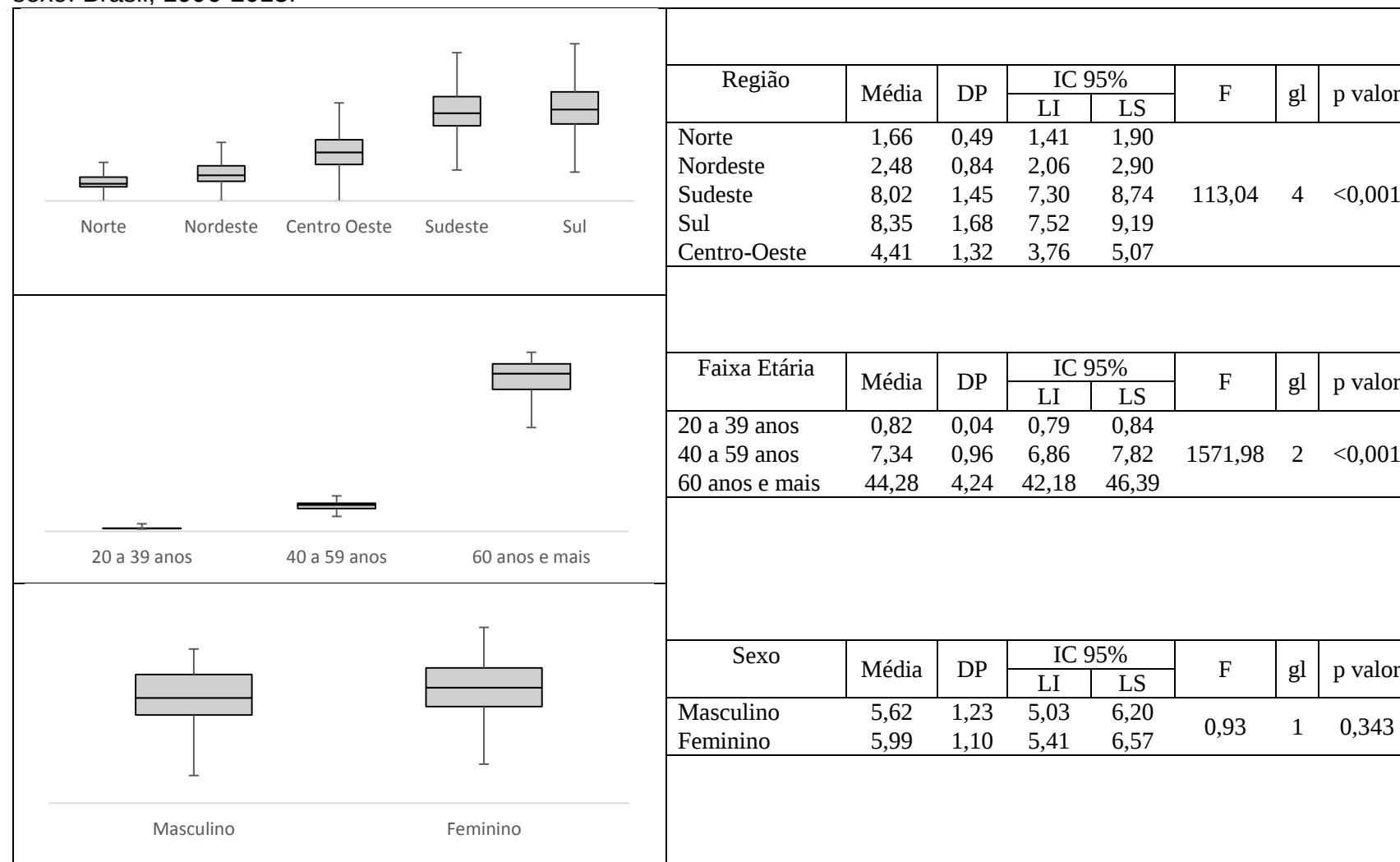
Para o cálculo das taxas de mortalidade foi utilizado o programa Excel 2013. Para as análises de tendência, para calcular o incremento anual da razão de sexos (APC), utilizou-se o método *Joinpoint* (ponto de inflexão), que permite o ajuste de dados de uma série a partir do menor número possível de *joinpoints* (zero, ou seja, uma reta sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de mais *joinpoints* é estatisticamente significativa. Os testes de significância utilizados baseiam-se no método de permutação de Monte Carlo e no cálculo da variação percentual anual da razão, utilizando o logaritmo da razão¹⁵.

RESULTADOS

No Brasil, de 1996 a 2013 ocorreram 189.905 óbitos por câncer de cólon e reto. Do total, 132.865 (70,0%) óbitos foram em indivíduos com 60 anos ou mais. Nesse período a mortalidade proporcional por neoplasia de cólon e reto exibiu tendência de crescimento ($R^2 = 0,91$; $p < 0,001$).

No quadro 1 pode-se observar que a mediana das taxas de mortalidade é maior para região Sul e quando comparadas as médias entre as regiões para o período de 1996 a 2013, observa-se que elas são diferentes, com significância estatística. Em relação à faixa etária, a mediana é maior para a faixa de 60 anos e mais, e menor para a de 20 a 39 anos. Apesar da mediana da taxa de mortalidade ser maior para o sexo feminino, não apresentou significância estatística, demonstrando não haver diferença no padrão de mortalidade em relação ao sexo.

Quadro 1: Estatísticas descritivas das taxas de mortalidade por câncer colorretal no Brasil segundo grande região, faixa etária e sexo. Brasil, 1996-2013.



Ao considerar as séries históricas, procedeu-se ao diagnóstico de aleatoriedade, para avaliar a suposição de não estacionariedade dos valores (Tabela 1). Aplicando-se o teste de Wald-Wolfowitz, obteve-se um número de grupos de observação diferente a cada região e sexo. A análise dos parâmetros da série (variância e desvio-padrão) e a verificação da significância estatística permitiram rejeitar a hipótese nula de aleatoriedade dos dados, tornando possível a tentativa de modelagem dos dados.

Tabela 1: Diagnóstico de aleatoriedade das séries históricas das taxas de mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil e grandes regiões. Brasil, 1996-2013.

Local	R	n ₀	n ₁	n	E(R)	Var(R)	DP(R)	Z	p-valor
Brasil									
Masculino	2	8	10	18	9,89	4,12	2,03	-3,88	<0,001
Feminino	2	7	11	18	9,56	3,8	1,95	-3,87	<0,001
Total	2	7	11	18	9,56	3,8	1,95	-3,87	<0,001
Centro Oeste									
Masculino	2	8	10	18	9,89	4,12	2,03	-3,88	<0,001
Feminino	2	7	11	18	9,56	3,8	1,95	-3,87	<0,001
Total	2	8	10	18	9,89	4,12	2,03	-3,88	<0,001
Norte									
Masculino	2	9	9	18	10	4,24	2,06	-3,89	0,001
Feminino	2	10	8	18	9,89	4,12	2,03	-3,88	<0,001
Total	2	10	8	18	9,89	4,12	2,03	-3,88	<0,001
Nordeste									
Masculino	2	9	9	18	10	4,24	2,06	-3,89	<0,001
Feminino	2	8	10	18	9,89	4,12	2,03	-3,88	<0,001
Total	2	8	10	18	9,89	4,12	2,03	-3,88	<0,001
Sul									
Masculino	4	10	8	18	9,89	4,12	2,03	-2,9	0,002
Feminino	4	9	9	18	10	4,24	2,06	-2,92	0,002
Total	4	8	10	18	9,89	4,12	2,03	-2,9	0,002
Sudeste									
Masculino	2	7	11	18	9,56	3,8	1,95	-3,87	<0,001
Feminino	4	8	10	18	9,89	4,12	2,03	-2,9	0,002
Total	4	8	10	18	9,89	4,12	2,03	-2,9	0,002

Legenda: **R** – número de grupos de observações; **n₀** – número de observações abaixo da média do período; **n₁** – número de observações acima da média do período; **n** – número total de observações da distribuição; **E(R)** – esperança do número de grupos de observações; **Var(R)** – variância do número de grupos de observações; **DP(R)** – desvio padrão do número de grupos de observações; **Z** – teste de Wald para significância estatística.

Para verificar o efeito da tendência das séries históricas das taxas de mortalidade por câncer colorretal, foi realizado o teste de Cox-Stuart. As séries foram analisadas por sexo (masculino e feminino) e por local (Brasil e regiões), e evidenciaram que a tendência linear foi adequada, com valores de coeficientes de determinação (R^2) variando de 0,53 a 0,99 (Tabela 2).

Tabela 2: Parâmetros de verificação do efeito de tendência das séries históricas das taxas de mortalidade por câncer colorretal no Brasil e grandes regiões segundo sexo. Brasil, 1996-2013.

Local	β_0	β_1	EP_{res}	gl	R^2	F	Tendência	p valor*
Brasil								
Masculino	5,64	0,15	0,15	16	0,97	484,5	aumento	0,002
Feminino	5,73	0,09	0,20	16	0,85	94,2	aumento	0,002
Total	5,69	0,11	0,18	16	0,92	205,2	aumento	0,002
Centro Oeste								
Masculino	4,24	0,19	0,20	16	0,96	442,2	aumento	0,002
Feminino	4,48	0,16	0,38	16	0,84	91,6	aumento	0,002
Total	4,37	0,18	0,27	16	0,93	211,5	aumento	0,002
Norte								
Masculino	1,30	0,13	0,16	16	0,95	330,7	aumento	0,002
Feminino	2,40	0,07	0,24	16	0,68	36,9	aumento	0,002
Total	1,84	0,10	0,15	16	0,93	210,6	aumento	0,002
Nordeste								
Masculino	1,51	0,15	0,10	16	0,99	1186,0	aumento	0,002
Feminino	2,00	0,13	0,10	16	0,98	723,8	aumento	0,002
Total	1,77	0,14	0,09	16	0,99	1191,0	aumento	0,002
Sul								
Masculino	7,95	0,18	0,36	16	0,87	116,2	aumento	0,002
Feminino	7,62	0,08	0,39	16	0,53	20,0	aumento	0,002
Total	7,77	0,12	0,36	16	0,76	55,5	aumento	0,002
Sudeste								
Masculino	8,08	0,15	0,20	16	0,94	248,0	aumento	0,002
Feminino	7,42	0,08	0,24	16	0,73	47,0	aumento	0,002
Total	7,56	0,11	0,22	16	0,87	114,5	aumento	0,002

Legenda: β_0 – intercepto; β_1 – coeficiente ; EP_{res} – erro padrão do resíduo do modelo; R^2 – coeficiente de determinação , F – estatística de teste do modelo; * p valor para teste de Cox-Stuart

Na tabela 3 estão apresentados os modelos ajustados para todas as séries, que foram modelados através da regressão polinomial. Para todas as regiões brasileiras o melhor ajuste para a série foi obtido com o modelo linear. Com relação à tendência de mortalidade por sexo segundo a região, observou-se que para ambos os sexos em todas as regiões, ela foi crescente e significativa.

Tabela 3: Modelos de regressão para os coeficientes de mortalidade por câncer de cólon e reto, segundo sexo e região. Brasil, 1996-2013.

Sexo/Região	Modelo	R²	p-valor	Tendência
Centro Oeste				
Masculino	$y = 6,09 + 0,18x$	0,96	<0,001	crescente
Feminino	$y = 6,04 + 0,15x$	0,84	<0,001	crescente
Total	$y = 6,07 + 0,16x$	0,92	<0,001	crescente
Nordeste				
Masculino	$Y = 2,95 + 0,14X$	0,99	<0,001	crescente
Feminino	$Y = 3,19 + 0,12X$	0,98	<0,001	crescente
Total	$Y = 3,08 + 0,13X$	0,99	<0,001	crescente
Norte				
Masculino	$y = 2,54 + 0,12X$	0,94	<0,001	crescente
Feminino	$y = 3,03 + 0,06X$	0,71	<0,001	crescente
Total	$y = 2,78 + 0,09X$	0,93	<0,001	crescente
Sudeste				
Masculino	$y = 9,46 + 0,13x$	0,93	<0,001	crescente
Feminino	$y = 8,14 + 0,07x$	0,72	<0,001	crescente
Total	$y = 8,57 + 0,10x$	0,86	<0,001	crescente
Sul				
Masculino	$y = 9,62 + 0,16x$	0,86	<0,001	crescente
Feminino	$y = 8,38 + 0,07x$	0,53	0,001	crescente
Total	$y = 8,94 + 0,11x$	0,75	<0,001	crescente
Brasil				
Masculino	$y = 7,04 + 0,14x$	0,96	<0,001	crescente
Feminino	$y = 6,56 + 0,08x$	0,84	<0,001	crescente
Total	$y = 6,77 + 0,11x$	0,91	<0,001	crescente

Após a observação dos ajustes finais apontados, considerando o modelo de *Joinpoint*, a mudança percentual anual (APC) de mortalidade específica por câncer de cólon e reto apresentou diferença entre as regiões. Ao comparar a análise por *Joinpoint* e a análise pela regressão polinomial, dois pontos são relevantes. O primeiro diz respeito ao fato de não haver, para nenhum local e sexo, variação significativa que gerasse um ponto de inflexão, portanto, as tendências são lineares. Entretanto, a velocidade de incremento das regiões Norte e Nordeste, é maior que no Sul e Sudeste, ainda que estas últimas regiões apresentem maiores taxas de mortalidade. O segundo se refere ao fato de haver pequena diferença entre os valores de APC e os parâmetros da regressão polinomial. Isto se deve à diferença de modelagem, uma vez que a regressão polinomial realiza a modelagem considerando os termos no tempo, e usa como variável desfecho a taxa de mortalidade ajustada; já o *Joinpoint* realiza a modelagem através de uma distribuição do tipo Poisson. (Tabela 4).

Tabela 4: Estimativas de tendência temporal das taxas de mortalidade específicas por câncer de cólon e reto segundo pontos de corte obtidos através do *joinpoint*. Brasil, 1996-2013.

Região	Sexo	Período	APC	IC95%		p valor
				LI	LS	
Norte	Total	1996-2013	3,59	3,10	4,08	<0,001
	Masculino	1996-2013	5,41	4,85	5,96	<0,001
	Feminino	1996-2013	2,80	1,37	3,00	<0,001
Nordeste	Total	1996-2013	4,66	4,37	4,95	<0,001
	Masculino	1996-2013	5,41	5,04	5,78	<0,001
	Feminino	1996-2013	4,08	3,77	4,38	<0,001
Sudeste	Total	1996-2013	1,25	1,01	1,50	0,020
	Masculino	1996-2013	1,56	1,34	1,79	0,005
	Feminino	1996-2013	0,94	0,65	1,24	0,01
Sul	Total	1996-2013	1,40	1,00	1,80	0,003
	Masculino	1996-2013	1,86	1,49	2,24	0,001
	Feminino	1996-2013	0,97	0,52	1,42	0,008
Centro-Oeste	Total	1996-2013	3,07	2,59	3,56	<0,001
	Masculino	1996-2013	3,31	2,95	3,68	<0,001
	Feminino	1996-2013	2,87	2,21	3,53	<0,001
Brasil	Total	1996-2013	1,71	1,45	1,97	0,002
	Masculino	1996-2013	2,14	1,93	2,36	<0,001
	Feminino	1996-2013	1,35	1,05	1,65	<0,001

APC: mudança percentual anual; **IC95%:** intervalo de confiança de 95%; **LI:** limite inferior; **LS:** limite superior.

DISCUSSÃO

As taxas de mortalidade por câncer de cólon e reto tiveram tendência de aumento, em todas as regiões brasileiras, para homens e mulheres em todo o período.

De fato, as estimativas internacionais apontam que nos Estados Unidos e outros países desenvolvidos a mortalidade por esta neoplasia está em declínio; por outro lado, vários países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, apresentam tendência de aumento. Este cenário pode estar relacionado à adoção de estilos de vida não saudáveis, como alimentação inadequada, tabagismo, sedentarismo e ainda, à exposição a fatores ambientais e individuais de risco, e envelhecimento populacional¹⁶. Já na Europa, em uma visão geral das tendências recentes de mortalidade por neoplasias, mostrou-se que há uma tendência de aumento na mortalidade por câncer de cólon e reto para os homens e uma redução para as mulheres na Espanha¹⁷. Na Itália, pesquisadores demonstraram tendência crescente e estatisticamente significativa para os homens no período 1978-2004¹⁸. Em um estudo sobre tendência de mortalidade para câncer de cólon e reto realizado em Porto Rico observou-se aumento na mortalidade desse sítio de câncer para o sexo masculino¹⁹. Entretanto, um estudo sobre a mortalidade por neoplasias realizado em países da União Europeia observou a diminuição nas taxas de mortalidade por câncer de cólon e reto em ambos os sexos²⁰.

Diversos estudos, explorando o contexto do desenvolvimento para explicar a dinâmica de incidência e mortalidade por tipos de cânceres específicos, demonstram claramente a associação direta entre o padrão de morbimortalidade por este grupo e o contexto socioeconômico. Mais pontualmente, os achados mostraram que, em 2008, a maior carga de câncer estava em áreas de mais elevado IDH, que representavam quase 40 % da carga de incidência global, apesar de responsável por apenas 15% da população mundial; já em áreas com IDH baixo, a carga de câncer respondia apenas 2% da carga global de doenças, com uma população que representa cerca de 6% da população global. No entanto, o mesmo estudo faz uma projeção para 2030, em que se espera o maior aumento absoluto em áreas com IDH baixo^{21,22,23}.

No Brasil, a Política Nacional de Atenção Oncológica está pautada nas questões relativas à incidência e à mortalidade por câncer, em âmbito nacional e de forma universal. Porém deve-se considerar as profundas diferenças regionais

brasileiras para o planejamento das ações voltadas para a atenção oncológica, considerando a descentralização dessas ações para garantir a sua efetividade.

As regiões Sul e Sudeste mantêm-se com a mais elevada mortalidade por câncer de cólon e reto para ambos os sexos, e estas são as que apresentam o maior desenvolvimento do país. Vale ressaltar que estas são as regiões que possuem uma maior concentração dos serviços de saúde, inclusive aqueles que compõem a rede de alta complexidade e custo²⁴. Este resultado vai de encontro com o estudo realizado em uma província do Canadá, que observou redução da mortalidade entre indivíduos que residiam em áreas com renda mais elevada²⁵.

A região Norte apresentou a menor taxa de mortalidade por este tipo de neoplasia em relação às outras, seguida das regiões Nordeste e Centro-Oeste. Diversos autores têm discutido a heterogeneidade regional das taxas de mortalidade por câncer de cólon e reto^{3,4,5} e estas diferenças podem estar relacionadas ao estilo de vida, hábitos alimentares, status socioeconômico, bem como o acesso aos serviços de saúde e a qualidade da assistência médica.

Em um estudo realizado em Fortaleza e Porto Alegre, duas capitais brasileiras, situadas na região Nordeste e Sul do país respectivamente, para analisar a tendência das taxas de incidência e padrão de distribuição do câncer de cólon e reto, verificou-se que as taxas médias de incidência ajustadas foram cerca de três vezes maiores em Porto Alegre do que em Fortaleza, tanto para homens quanto para mulheres. Os autores consideraram que o acesso aos serviços de diagnóstico e terapêutica (públicos e privados) pode ser uma das explicações para este resultado, já que neste período Porto Alegre contava com seis serviços de atendimento ao câncer de alta complexidade, enquanto que em Fortaleza havia um hospital de referência²⁶.

Um estudo sobre a predição de mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil e suas regiões geográficas até o ano de 2025, verificou que ocorrerá um aumento nas taxas de mortalidade por este tipo de neoplasia, apresentando maior magnitude nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, que também correspondem com as áreas menos desenvolvidas do país²⁷.

Dados da última Pesquisa Orçamentos Familiares 2008-2009 apontaram diferenças regionais relevantes em relação ao padrão da dieta dos brasileiros. A região Sul apresentou o menor percentual do País de consumo de cereais, leguminosas e oleaginosas (5,5%), enquanto os maiores percentuais ocorreram nas Regiões Nordeste (10,3%) e Centro-Oeste (10,2%). Já a região Sudeste teve o maior

percentual de consumo de carne e alimentos industrializados (3,5%), equivalente ao dobro do encontrado na Região Nordeste (1,7%)²⁸.

Em outubro de 2015, cientistas de dez países se reuniram na Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC), e concluíram, após a análise de mais de 800 estudos publicados em todo o mundo, sobre a carcinogenicidade do consumo de carne vermelha e carne processada²⁹. A proporção da população que consome carne vermelha varia em todo o mundo, de menos de 5% até 100%, e esta magnitude varia de acordo principalmente com dois fatores: a cultura local e o poder aquisitivo da população, que a permite ter acesso a este tipo de produto, que em geral é mais caro que outros itens da dieta, como farináceos e leguminosas³⁰. Estas características dos padrões de consumo devem ser consideradas na avaliação das diferenças encontradas nas taxas de mortalidade por câncer de cólon/reto entre as regiões e brasileiras, já que as regiões Sul e Sudeste, quando comparadas às demais, apresentam provavelmente, estilos de vida que poderiam levar ao maior risco de desenvolvimento desta neoplasia, como o baixo consumo de fibras e o alto teor de lipídios na dieta, ingestão elevada de álcool e prevalências mais altas de tabagismo.

A relação entre o nível socioeconômico e câncer de cólon é conhecida na literatura. Em um estudo para estimar a correlação entre a renda média per capita e a taxa de mortalidade por câncer colorretal no Brasil no período de 2001 a 2009 foi observado a existência de correlação positiva e estatisticamente significativa entre as regiões mais desenvolvidas e as taxas de mortalidade por câncer de cólon, em ambos os sexos³¹.

Os resultados por *Joinpoint* não apresentaram inflexões para as regiões brasileiras, porém a mudança percentual anual (APC) de mortalidade específica por câncer de cólon e reto para o sexo masculino nas regiões Norte e Nordeste foi maior que nas regiões Sul e Sudeste. Trata-se das duas regiões de menor desenvolvimento do país, onde se localizam as menores taxas de mortalidade, mas que apresentam uma velocidade de incremento distinta das demais regiões.

Em estudo realizado na Croácia, no período de 1988-2008, considerando o modelo de *Joinpoint*, os autores observaram que a mudança percentual anual (APC) de mortalidade específica por câncer de cólon e reto apresentou uma tendência estatisticamente significativa de aumento desde 1988 no país para os homens (APC 2,1%; IC 95% 1,7-2,4) sendo que para as mulheres foi observado um aumento

percentual anual estatisticamente significativa somente nos últimos 15 anos (APC 1,1%; IC 95% 0,5 – 1,7)³².

Os maiores coeficientes de mortalidade observados na faixa etária de 60 anos ou mais demonstra ser a idade um dos fatores de risco mais importantes no desenvolvimento do câncer de cólon e reto. A maior incidência ocorre na faixa etária entre 50 e 70 anos, mas o risco aumenta significativamente após os 60 anos de idade³³. De fato, um estudo sobre tendência de mortalidade realizado em países da União Européia, no período de 1997 a 2007, verificou que a mortalidade por câncer colorretal diminuiu cerca de 2% ao ano, de 19,7 para 17,4/100.000 entre os homens e de 12,5 a 10,5/100.000 para as mulheres. No entanto, verificou-se que as tendências de mortalidade por esta neoplasia apresentaram o maior declínio na maioria dos países europeus entre os jovens de 30 a 49 anos³⁴.

Diversos estudos epidemiológicos vêm demonstrando que os programas de prevenção têm-se mostrado efetivos na diminuição de mortalidade e incidência por câncer colorretal, porém mesmo com estes achados, em países com recursos abundantes, como os Estados Unidos, a adesão permanece baixa, influenciando o custo efetividade dos programas³⁵. No Brasil, a Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO) – Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos foi instituída por meio da Portaria Gabinete do Ministro nº 2.439 de 2005³⁶. O Ministério da Saúde ainda não considera viável e custo-efetiva, atualmente, a implantação de programas populacionais de rastreamento para câncer colorretal, sendo recomendada como estratégia de diagnóstico precoce a divulgação ampla dos sinais de alerta para a população e profissionais de saúde, acesso imediato aos procedimentos de diagnóstico e tratamento adequado e oportuno³⁷.

As limitações deste estudo podem estar relacionadas ao delineamento de estudo, não permitindo inferência dos resultados no nível individual e ao uso de dados secundários. A utilização de dados de mortalidade do SIM pode estar relacionada aos sub-registros de óbitos devido ao câncer, podendo apresentar erro nas codificações de causa básica de morte e subestimação das taxas de mortalidade podem ser geradas pela classificação de óbitos como causas mal definidas ou não especificadas nas declarações de óbito.

Sendo assim, conclui-se que o câncer de cólon e reto representa um importante problema de Saúde Pública no Brasil, apresentando uma tendência crescente e

estatisticamente significativa de mortalidade no Brasil e nas suas regiões no período de 1996 a 2013.

Apesar dos avanços nas políticas voltadas para a atenção oncológica, faz-se necessário o fortalecimento da vigilância em saúde no sentido de subsidiar políticas preventivas para a formulação de programas de rastreamento e diagnóstico precoce, visando à redução de internações prolongadas, alto custo de tratamento, reabilitação e a altos coeficientes de mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. No. 11. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2014.
3. Neves FJ, Mattos IE, Koifman RJ. Colon and rectal cancer mortality in Brazilian capitals, 1980-1997. *Arq Gastroenterol*. 2005; 42:63-70.
4. Silva GA, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG. Cancer mortality trends in Brazilian state capitals and other municipalities between 1980 and 2006. *Rev Saúde Pública* 2011; 45:1009-18.
5. Vasques ALR, Peres MA. Time Trends in Colon and Rectal Cancer Mortality in the State of Santa Catarina, Brazil Between 1980 and 2006. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2010; 19:91-100.
6. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2011.
7. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med* 2012; 172:287-9.

8. Rêgo AGS, Borges ICV, Valença RJV, Teles JBM, Pinto LSS. Câncer Colorretal em Pacientes Jovens. *Rev Bras Cancerologia* 2012; 58:173-180.
9. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100:611–6.
10. Mello Jorge MH, Gotlieb SLD, Laurenti R. O sistema de informações sobre mortalidade: problemas e propostas para o seu enfrentamento I-mortes por causas naturais. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 5:197-211.
11. Gamarra CJ, Valente JG, Mendonça GAS. Correção da magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil, 1996-2005. *Rev Saude Publica* 2010; 44:629-38.
12. Segi M, Fujisaku S, Kurihara M, Narai Y, Sasajima K. The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. *Tohoku J Exp Med* 1960; 72:91-103.
13. Doll R, Waterhouse J, Payne P. Cancer incidence in five continents: a technical report. Berlin: International Agency for Research on Cancer; 1966.
14. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol* 2001; 4:145-52.
15. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for Joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine* 2000; 19: 335–51.
16. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010; 31:100-10.

17. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1345-89.
18. Stracci F, Canosa A, Minelli L, Petrinelli AM, Cassetti T, Romagnoli C, et al. Cancer mortality trends in the Umbria region of Italy 1978-2004: a Joinpoint regression analysis. *BMC Cancer* 2007; 16:7-10.
19. Soto-Salgado M, Suárez E, Calo W, Cruz-Correa M, Figueroa-Vallés NR, Ortiz AP. Incidence and mortality rates for colorectal cancer in Puerto Rico and among Hispanics, non-Hispanic whites, and non-Hispanic blacks in the United States, 1998-2002. *Cancer* 2009; 115:3016-23.
20. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010; 21:1323-60.
21. Clegg LX, Reichman ME, Miller BA, Hankey BF, Singh GK, Lin YD, et al. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control* 2009; 20:417–35.
22. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncology* 2012; 13:790–801.
23. Ward E, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Ghafoor A, Thun M. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:78-93.
24. Gonçalves ATC, Jobim PFC, Vanacor R, Nunes LN, Albuquerque IM, Bozzetti MC. Câncer de mama: mortalidade crescente na região sul do Brasil entre 1980 e 2002. *Cad Saúde Pública* 2007; 23:1785-90.

25. Torabi M, Green C, Nugent Z, Mahmud S, Demers A, Griffith J, et al. Geographical variation and factors associated with colorectal cancer mortality in a universal health care system. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28:191-7.
26. Colorectal cancer in Porto Alegre and Fortaleza, Brazil: incidence trends and distribution pattern from 1990 to 1999. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25:1046-53.
27. Souza DLB; Jerez-Roig J, Cabral FJ, De Lima JRF, Rotalira MK, Costa JAG. Colorectal Cancer Mortality in Brazil: Predictions Until the Year 2025 and Cancer Control Implications. *Dis Colon Rectum* 2014; 57:1082-9.
28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Despesas, Rendimentos e Condições de Vida. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010.
29. International Agency for Research on Cancer. Consumption of red meat and processed meat. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
30. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*; 2015.
31. Guimarães RM, Rocha PG, Muzi CD, Ramos Rde S. Increase income and mortality of colorectal cancer in Brazil, 2001-2009. *Arq Gastroenterol* 2013; 50:64-9.
32. Kirac I, Sekerija M, Simunović I, Zgaga L, Velimir Vrdoljak D, Kovacević D, et al. Incidence and mortality trends of gastric and colorectal cancers in Croatia, 1988-2008. *Croat Med J* 2012; 53: 124-34.
33. Klimczak A, Kempieńska-Mirowska B, Mik M, Dziki L, Dziki A. Colorectal cancer mortality in Poland – analysis of regional variation. *Arch Med Sci* 2014; 10:63-7.

34. Bosetti C, Levi F, Rosato V, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer* 2011; 129:180-91.
35. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of Colorectal Cancer Screening. *Epidemiol Rev* 2011; 33:88–100.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.439, de dezembro de 2005. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. *Diário Oficial da União*, Brasília, 80, 9 dez 2005. Seção 1.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

ARTIGO 2

**Diferenciais socioeconômicos e mortalidade por câncer de cólon e reto em
cidades de grande porte no Brasil**

Submetido ao periódico e-cancer

Diferenciais socioeconômicos e mortalidade por câncer de cólon e reto em cidades de grande porte no Brasil

RESUMO

O objetivo deste estudo foi comparar o padrão de mortalidade por câncer colorretal e sua correlação de acordo com o perfil de desenvolvimento social das cidades brasileiras de grande porte. Trata-se de um estudo ecológico, utilizando como unidade de análise os municípios brasileiros considerados de grande porte (mais de 100 mil habitantes). Os indicadores sociais adotados foram obtidos a partir do Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Os dados de mortalidade foram provenientes do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) representados pelos códigos C18, C19 e C20. Para a análise dos dados, os municípios foram caracterizados segundo o perfil dos indicadores utilizados através de análise classificatória multivariada de agrupamento. Observou-se que as regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste concentraram mais de 90% das cidades do grupo de municípios de maior desenvolvimento, enquanto as regiões Norte e Nordeste foram representadas por 60% das cidades no grupo de municípios de baixo desenvolvimento. O padrão de mortalidade por câncer de cólon e reto nos dois grupos foi diferente, apresentando maior média de taxa de mortalidade por câncer colorretal para as populações de residentes nas cidades que compõem o grupo de maior desenvolvimento ($p=0,02$). A taxa de mortalidade por esta neoplasia mostrou-se diretamente proporcional ao valor do IDH municipal e grau de urbanização e inversamente proporcional aos indicadores de desigualdade, portanto maior média entre os municípios com as melhores condições socioeconômicas. É importante, considerar as disparidades sociais para garantir a equidade na gestão de políticas de saúde.

Palavras-chave: Mortalidade, Neoplasia do Cólon; Indicadores Sociais.

ANTECEDENTES

A relação entre os diferentes níveis socioeconômicos e a ocorrência de câncer é o resultado da interação entre vários aspectos^(1,2,5), em especial, os padrões culturais entre as classes sociais possuem influência nesta relação. As mudanças de estilos de vida e a exposição aos fatores de risco para câncer vem modificando rapidamente nos últimos anos, e de forma desigual entre os lugares, reforçando as diferenças regionais, principalmente nas áreas metropolitanas⁽¹⁾.

Em relação ao perfil de morbimortalidade por câncer, as desigualdades sociais são mais marcantes nos estratos com piores indicadores socioeconômicos. São nos estratos sociais mais baixos que se tornam mais evidentes as dificuldades de acesso aos serviços de saúde para diagnóstico, terapêutica e reabilitação⁽²⁾.

O câncer de cólon e reto é o terceiro câncer mais comum no mundo, tendo sido responsável por cerca de 1,4 milhões de casos novos em 2012, sendo diagnosticados 746.000 casos em homens e 614.000 nas mulheres⁽³⁾.

Em relação à incidência desta neoplasia no Brasil, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para 2015 é de que o câncer de cólon e reto acometerá 15.070 homens e 17.530 em mulheres, consistindo na terceira e segunda localização anatômica, respectivamente. Dentre as regiões brasileiras, a Sudeste apresentou a mais elevada taxa padronizada de incidência de câncer de cólon e reto para o sexo masculino 22,67/100.000 e feminino 24,56/100.000. As menores taxas padronizadas de incidência foram observadas na região Norte, com 4,48/100.000 e 5,30/100.000, respectivamente, entre os homens e as mulheres⁽⁴⁾.

No Brasil, a mortalidade por câncer de cólon e reto está distribuída de forma heterogênea entre os estados e capitais e, dependendo da região geográfica, se assemelha tanto aos países desenvolvidos quanto aos países em desenvolvimento. Diversos estudos evidenciaram um aumento crescente das taxas de mortalidade por este tipo de neoplasia nas regiões brasileiras, destacando-se as regiões Sul e Sudeste que apresentaram taxas semelhantes àsquelas de países altamente industrializados^(5,6).

A avaliação dos padrões socioeconômicos dos indivíduos ou dos grupos populacionais é realizada através de indicadores, pois permitem a comparabilidade internacional. Os indicadores podem ser analíticos, quando são constituídos de uma única variável (esperança de vida ao nascer, taxa de alfabetização, escolaridade

média) ou sintéticos, quando resultantes de uma composição de variáveis, como o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), que se baseia nos dados de renda, ocupação, escolaridade e longevidade⁽⁷⁾.

Diferenças nos padrões de incidência e mortalidade por câncer são observados entre locais com maior e menor desenvolvimento social em todo o mundo⁽⁸⁾. O processo de desenvolvimento econômico impulsiona os avanços em tecnologia médica e à melhora no acesso aos cuidados de saúde, seja para as doenças infecciosas, como para agravos não transmissíveis, como o câncer⁽⁹⁾. No entanto, poucos estudos comparativos foram realizados nos últimos tempos sobre as taxas de mortalidade por câncer de cólon e reto em áreas mais desenvolvidas e menos desenvolvidas. Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar o padrão de mortalidade deste tipo de neoplasia e sua correlação de acordo com o perfil de desenvolvimento social das cidades brasileiras de grande porte.

MÉTODOS

A unidade de análise foram os municípios brasileiros considerados de grande porte, ou seja, com mais de 100 mil habitantes, de acordo com o critério do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁽¹⁰⁾. Foram incluídos no total 287 municípios para análise, distribuídos nas cinco macrorregiões brasileiras. Considerando que o estudo procura observar indicadores que são uma *proxy* do efeito contextual da situação social, optou-se por trabalhar em agregados municipais. Considerar-se-á, pois, que as análises são extrapoláveis apenas para o nível agregado, e não individual, com isso evitando a falácia ecológica na discussão.

Os indicadores sociais adotados foram obtidos a partir do *Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil*. Dentre os indicadores do Atlas, neste estudo foi utilizado o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHm), que é uma medida resumida do progresso ao longo prazo, sendo obtido pela média geométrica de três dimensões referentes a longevidade, educação e renda. O IDH não considera apenas fatores econômicos para analisar o desenvolvimento de um país ou mesmo de um município, considerando a expectativa de vida como medida *proxy* de uma vida longa e saudável (saúde); o padrão de vida (renda), medido pela Renda Nacional Bruta

(RNB) per capita expressa em poder de paridade de compra (PPP) constante, em dólar, tendo 2005 como ano de referência; e o acesso ao conhecimento (educação), medido por: i) média de anos de educação de adultos, que é o número médio de anos de educação recebidos durante a vida por pessoas a partir de 25 anos; e ii) a expectativa de anos de escolaridade para crianças na idade de iniciar a vida escolar^(11,12).

Os outros indicadores utilizados foram o Coeficiente de Gini (utilizado para medir a desigualdade de distribuição de renda domiciliar *per capita*, cujo valor varia de 0, quando não há desigualdade, a 1, representando a desigualdade máxima), o Grau de Urbanização (trata-se do percentual da população residente em áreas urbanas, em determinado espaço geográfico) e a Razão de Renda (expressa a concentração da renda pessoal, ao comparar os estratos extremos de renda; ou seja, quanto mais elevados os valores, maior o desnível de renda entre grupos populacionais dos estratos considerados).

A escolha dos indicadores deste estudo foi feita baseada em sua abrangência, segundo a literatura utilizada, por contemplarem informações relacionados à saúde, à educação e aos fenômenos que compõem um sistema econômico. Todos os indicadores sociais utilizados correspondem ao Censo de 2010.

Os indicadores de mortalidade, diferente dos indicadores sociais sintéticos, foram calculados a partir de microdados do Sistema de Informações sobre Mortalidade, através aplicativo Tabnet, do Ministério da Saúde, classificados segundo a Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (OMS, 1995), Foram selecionados os óbitos que possuíam como registro de causa básica neoplasia maligna de cólon e reto, representados pelos códigos C18, C19 e C20 (que incluem todas as subcategorias), para os anos de 2010 a 2013 para o cálculo das taxas.

As informações demográficas anuais utilizadas, segundo faixa etária e município de residência, foram obtidas através da projeção intercensitária do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Foi calculada a taxa de incidência acumulada para os óbitos no período analisado.

Foram calculados os coeficientes brutos e padronizados de mortalidade por 100 mil habitantes. Para fins de comparação foi realizada a padronização dos coeficientes de mortalidade, empregando-se o método direto e sendo adotada como padrão a população mundial proposta por Segi et al.⁽¹³⁾ e modificada por Doll et al.⁽¹⁴⁾.

Para a análise, os municípios que compõem o conjunto de localidades estudadas foram caracterizados segundo o perfil dos indicadores utilizados através de análise classificatória multivariada de agrupamento pelo método *K-means*⁽¹⁵⁾ no pacote estatístico SPSS versão 21, formando dois grupos distintos, que delimitaram diferentes perfis de desenvolvimento.

A classificação multivariada, também denominada análise de *cluster*, visou identificar grupos relativamente homogêneos de casos (municípios, neste estudo) baseados em características selecionadas (variáveis socioeconômicas, neste estudo). Estes agrupamentos foram definidos por critérios fundamentados em distâncias. Neste estudo foi utilizado o método não hierárquico *K-means*, que emprega a distância Euclidiana para definir o centro dos grupos.

A partir da média global dos indicadores (IDH, coeficiente de Gini, grau de urbanização e razão de renda) foram classificados em altos ou baixos, e os agrupamentos foram então classificados de acordo com sua caracterização segundo os indicadores que o compuseram um contexto social (bom ou ruim).

A partir da classificação dos agrupamentos, as taxas médias de mortalidade ajustadas por câncer de cólon e reto dos *clusters* foram comparadas, tendo duas hipóteses unicaudais:

$$H_0: \bar{X}_{m_1} = \mu_m$$

$$H_1: \bar{X}_{m_1} > \mu_m$$

$$H_0: \bar{X}_{m_2} = \mu_m$$

$$H_1: \bar{X}_{m_2} < \mu_m$$

Sendo

$\bar{X}_{m_1}$ = taxa média de mortalidade por câncer de cólon e reto do cluster 1

$\bar{X}_{m_2}$ = taxa média de mortalidade por câncer de cólon e reto do cluster 2

μ_m = taxa média de mortalidade por câncer de cólon e reto do total de municípios.

Para testar as hipóteses, foi utilizado o teste de Mann Whitney e avaliada sua estatística U, ao nível de significância de 5%. Para analisar mais detalhadamente a variabilidade dos indicadores, foi calculada a correlação bivariada de Spearman, visando explicitar relações que ficam suavizadas na comparação das médias entre os grupos de municípios.

RESULTADOS

Ao analisar o agrupamento das cidades através do levantamento dos indicadores socioeconômicos por região, verificou-se que as regiões Sudeste, Sul e

Centro-Oeste concentraram mais de 80% das cidades no Grupo A, enquanto as regiões Norte e Nordeste foram representadas por mais de 90% das cidades do Grupo B. (Tabela 1).

Tabela 1: Frequência de cidades que compõem cada grupo socioeconômico segundo região. Brasil, 2015 (N=287).

Região	n (%)		Total (%)	p valor*
	A (N=235)	B (N=52)		
Norte	14 (5,9%)	8 (15,5%)	23 (8,0%)	
Nordeste	14 (5,9%)	41 (78,8%)	58 (20,2%)	
Sudeste	139 (59,5%)	1 (1,9%)	138 (48,1%)	<0,001
Sul	49 (20,9%)	1 (1,9%)	49 (17,1%)	
Centro Oeste	19 (7,8%)	1 (1,9%)	19 (6,6%)	

* Obtido através do teste exato de Fisher

Os indicadores socioeconômicos de cada grupo de municípios podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2: Perfil dos grupos de cidades de grande porte segundo médias e valor da razão variância entre/intra-grupos (F) dos indicadores socioeconômicos. Brasil, 2015 (n=287).

Indicador socioeconômico	Média do indicador no grupo (DP)		Média Total	F
	A	B		
IDH	0,81 (0,026)	0,70 (0,039)	0,78 (0,049)	421,83
Coeficiente de Gini	0,53 (0,053)	0,60 (0,038)	0,56 (0,045)	47,36
Razão de Renda	13,41 (2,491)	18,99 (2,612)	16,60 (8,937)	235,40
Grau de Urbanização	92,04 (5,271)	77,65 (5,107)	82,30 (8,974)	251,35
Número de cidades	235	52	287**	

** Todos os indicadores apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0.001$).

Das 287 cidades, 235 (82,0%) se concentraram no grupo A, sendo este grupo o que evidenciou uma população com melhor desenvolvimento humano (IDH=0,801) e menor coeficiente de Gini caracterizando uma menor desigualdade social. Quanto à razão de renda, observou-se um menor desnível de renda entre grupos populacionais e maior grau de urbanização quando comparados com as cidades do grupo B. A região sudeste brasileira foi a que concentrou a maioria das cidades (59,5%) no grupo A. Em contrapartida, o grupo B apresentou menor desenvolvimento humano (IDH= 0,70), maior desigualdade social, maiores desníveis de renda entre os grupos da população e menor grau de urbanização. Em contrapartida ao grupo anterior, a maior parte das cidades está situada na região nordeste (78,8%).

De acordo com a Tabela 3, o padrão de mortalidade por câncer de cólon e reto nos dois grupos foi diferente, apresentando maior média de taxa de mortalidade para as populações de residentes nas cidades que compõem o grupo A.

Tabela 3: Perfil dos grupos de cidades segundo médias dos indicadores de mortalidade. Brasil, 2015.

Indicador de mortalidade*	Média do indicador no grupo (DP ^a)		Média Total (DP ^a)	U	p valor ^c
	A	B			
TM ^b por Câncer de Cólon e reto	13,90 (4,034)	9,13 (4,657)	12,76 (4,586)	49,42	<0,001

Legenda: a. **DP** – desvio padrão; b. **TM** – Taxa de Mortalidade; c. **p-valor** - Obtido através do teste de Mann Whitney; * Taxas de Mortalidade ajustada por faixa etária de 5 em 5 anos e mais de 80 anos de idade.

Finalmente, na Tabela 4, ao analisar a correlação entre os indicadores socioeconômicos e a taxa de mortalidade por câncer de cólon e reto nos municípios de grande porte brasileiros, verificou-se que o indicador de mortalidade se correlacionou aos indicadores sociais eleitos para agrupar as cidades em *clusters*. A taxa de mortalidade por esta neoplasia mostrou-se diretamente proporcional ao valor do IDH municipal e ao grau de urbanização, e inversamente proporcional ao indicador de desigualdade e a razão de renda ($p < 0,001$).

Tabela 4: Correlações entre os indicadores sociais e a taxa de mortalidade por câncer de cólon e reto nos municípios de grande porte brasileiros. Brasil, 2015.

Indicadores	TM cólon e reto ^a	IDH ^b	Gini ^c	Grau Urb ^d	R. Renda ^e
TM cólon e reto	1	0,398*	-0,159*	0,384*	-0,408*
IDH	0,398*	1	-0,203*	-0,576*	-0,478*
Gini	-0,159*	-0,203*	1	-0,398*	0,361*
Grau Urb	0,384*	0,576*	0,398*	1	-0,534*
R. Renda	-0,408*	-0,478*	0,361*	-0,534*	1

Legenda: a. **TM colon e reto** – Taxa de mortalidade por câncer de cólon e reto; b. **IDH** – Índice de Desenvolvimento Humano; c. **Gini** – Coeficiente de Gini; d. **Grau Urb** – Grau de Urbanização; e. **R. Renda** – Razão de Renda; * Correlações estatisticamente significativas ($p < 0,001$)

DISCUSSÃO

Neste estudo observou-se haver uma relação entre as condições socioeconômicas e a mortalidade por câncer de cólon e reto, demonstrando que as populações mais desenvolvidas social e economicamente tendem a adotar maior contato com os fatores de risco, como estilos de vida não saudáveis, alimentação inadequada, tabagismo, sedentarismo; e ainda a exposição a fatores ambientais e individuais de risco, e envelhecimento populacional⁽¹⁶⁾

Diversos autores já demonstraram a correlação dos determinantes sociais, como educação, ocupação e renda, aos fatores de risco e à prevalência de doenças crônicas não transmissíveis^(17,18). No Brasil, os processos de transição demográfica, epidemiológica e nutricional, a urbanização e o crescimento econômico e social contribuem para um maior risco de desenvolvimento de câncer de cólon e reto⁽¹⁹⁾.

Diversos estudos explorando o contexto do desenvolvimento para explicar a dinâmica de incidência e mortalidade por tipos de cânceres específicos deixam claro que o padrão de morbimortalidade por este grupo de causas tem relação direta com o contexto socioeconômico. Mais pontualmente, alguns autores previram cenários futuros em relação aos diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômicos, medidos pelo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), no qual demonstraram que a maior carga de câncer estava em áreas de muito elevado IDH, que representavam quase 40% da carga de incidência global, apesar de responsável por apenas 15% da população mundial^(20,21).

Verificou-se que a taxa de mortalidade por câncer de cólon e reto foi mais elevada nas cidades do grupo A, sendo a maioria destes municípios localizados nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Vale ressaltar que estas são as regiões que possuem uma maior concentração dos serviços de saúde, inclusive aqueles que compõem a rede de alta complexidade; além de apresentarem maior expectativa de vida ao nascer, fortalecendo a relação do câncer com a envelhecimento da população^(22,23).

No Brasil, Guimarães e colaboradores, em um estudo para estimar a correlação entre a renda média per capita e a taxa de mortalidade por câncer colorretal no período de 2001 a 2009, observaram que existe uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre as regiões mais desenvolvidas e as taxas de mortalidade por câncer de cólon, em ambos os sexos⁽²⁴⁾.

Dados da Pesquisa Orçamentos Familiares 2002-2003 apontaram diferenças regionais relevantes em relação ao padrão da dieta dos brasileiros. A região Sul apresentou o menor percentual do País de consumo de cereais, leguminosas e oleaginosas (4,6%), enquanto os maiores percentuais ocorreram nas Regiões Nordeste (9,4%) e Centro-Oeste (5,9%). Já a região Sul teve o maior percentual de consumo de alimentos industrializados (2,3%), equivalente ao dobro do encontrado na Região Nordeste (1,1%)²². Entre 2002-2003 e 2008-2009, o percentual de gastos das famílias com carnes e vísceras cresceu de 18,3% para 21,9%, no total de gastos com alimentação no domicílio, enquanto caíram, também, os gastos com cereais, leguminosas e oleaginosas (10,4% para 8,0%). Os dados comparativos destas duas Pesquisas de Orçamentos Familiares (2002/03 e 2008/09) sobre disponibilidade domiciliar de alimentos mostrou que estas diferenças de padrões alimentares permanecem entre as regiões, confirmando as desigualdades no perfil de consumo das famílias brasileiras^(25,26).

Em outubro de 2015, cientistas de dez países se reuniram na Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC), e concluíram, após a análise de mais de 800 estudos publicados em todo o mundo, sobre a carcinogenicidade do consumo de carne vermelha e carne processada⁽²⁷⁾. A proporção da população que consome carne vermelha varia em todo o mundo, de menos de 5% até 100%. Esta magnitude varia de acordo principalmente com dois fatores: a cultura local e o poder aquisitivo da população, que a permite ter acesso a este tipo de produto, que em geral é mais caro que outros itens da dieta, como farináceos e leguminosas⁽²⁸⁾. Estas características dos padrões de consumo devem ser consideradas na avaliação das diferenças encontradas nas taxas de mortalidade por câncer de cólon/reto entre as regiões e brasileiras, já que as regiões Sul e Sudeste, quando comparadas às demais, apresentam, provavelmente, estilos de vida que poderiam levar o maior risco de desenvolvimento desta neoplasia, como o baixo consumo de fibras e o alto teor de lipídios na dieta, ingestão elevada de álcool e prevalências mais altas de tabagismo.

Os resultados da Pesquisa Orçamentos Familiares 2008-2009 identificaram que a escolaridade também altera o padrão de consumo das famílias brasileiras: quanto mais anos de estudo tinha a pessoa de referência da família, maiores eram as despesas médias mensais com a alimentação. Para famílias em que a pessoa de referência possuía menos de um ano de estudo, a despesa média mensal foi de R\$

1.403,42. Nas famílias com pessoa de referência com 11 anos ou mais de estudo, esse total foi quase 207% maior (R\$ 4.314,92)⁽²⁶⁾.

Diversos estudos epidemiológicos vêm demonstrando que os programas de prevenção têm-se mostrado efetivos na diminuição de mortalidade e incidência por câncer colorretal, porém o Ministério da Saúde ainda não considera viável e custo-efetiva, atualmente, a implantação de programas populacionais de rastreamento para esta neoplasia⁽²⁹⁾. O diagnóstico tardio ainda é comum e pode estar relacionado ao acesso da população aos serviços e programas de saúde e a dificuldades dos gestores municipais e estaduais em definir e estabelecer um fluxo assistencial com hierarquização dos diversos níveis de atenção.

As limitações com relação à integridade e validade das informações nas declarações de óbito na base de dados de âmbito nacional têm que ser levado em consideração, especialmente para os óbitos em residentes nas regiões Norte e Nordeste do país⁽³⁰⁾. Existem também disparidades na qualidade dos dados entre as áreas urbanas e rurais dos estados brasileiros, bem como em municípios de menor e maior população⁽³¹⁾. Embora a qualidade dos atestados de óbito e o percentual de sub-registro no Brasil pareça melhorar na maioria dos estados, os resultados reportados para algumas regiões ainda devem ser considerados com cautela, uma vez que a proporção de causas mal definidas de morte pode chegar até 10% nos estados do Norte e Nordeste do Brasil, levando a subestimação das taxas de mortalidade^(32,33). Finalmente, os achados devem ser tratados com cautela, evitando a falácia ecológica ao utilizar os resultados agregados para atribuir inferências no nível individual.

CONCLUSÕES

Este estudo encontrou diferença no padrão de mortalidade por câncer de cólon e reto nos municípios de grande porte brasileiros, onde observou-se que a taxa de mortalidade foi diretamente proporcional ao valor do IDH municipal e grau de urbanização, e inversamente proporcional aos indicadores de desigualdade, portanto, maior média entre os municípios com as melhores condições socioeconômicas. A política de controle de câncer no Brasil é definida de acordo com a análise do perfil de morbimortalidade das regiões. Embora reconheça-se que internamente às regiões há

ainda fortes diferenças entre mesorregiões e estados, é necessário, num primeiro momento, olhar estes grandes grupos de territórios para medidas iniciais de descentralização de ações e recursos, para, a médio prazo, considerar a utilização da regionalização como um critério de alocação de capacidade instalada. É importante, portanto, considerar as disparidades sociais para garantir a equidade na gestão de políticas de saúde, com vistas à redução das iniquidades, através da redistribuição da oferta de serviços preventivos, diagnósticos e terapêuticos para reduzir a carga de doença atribuível ao câncer colorretal.

REFERÊNCIAS

- 1- Wünsch-Filho V et al (2008). **Perspectivas da investigação sobre determinantes sociais em câncer**. Physis: Rev Saúde Coletiva **18**, 427-50.
- 2- Ribeiro AA & Nardocci AC (2013). **Socioeconomic inequalities in cancer incidence and mortality: review of ecological studies, 1998-2008**. Saúde Soc. **22**, 878-91.
- 3- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0. **Cancer Incidence and Mortality Worldwide**. IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [cited 2013 Dez 13] Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- 4- INCA. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
- 5- Silva GA, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG (2011). **Cancer mortality trends in Brazilian state capitals and other municipalities between 1980 and 2006**. Rev Saúde Pública **45**, 1009-18.

- 6- Souza DLB, Jerez-Roig J, Cabral FJ, De Lima JRF, Rutalira MK et al. (2014). **Colorectal Cancer Mortality in Brazil: Predictions Until the Year 2025 and Cancer Control Implications.** Dis Colon Rectum. **57**, 1082–1089.
- 7- Teixeira RA, Valente JG, França EB (2012). **Mortality from cervical cancer in the State of Minas Gerais, Brazil, 2004-2006: analysis of magnitude and regional differences of corrected cause-specific deaths.** Epidemiol. Serv. Saúde **21**, 549-559.
- 8- Puigpinós R, Borrell C, Antunes JLF, Azlor E, Pasarín MI et al. (2009). **Trends in socioeconomic inequalities in cancer mortality in Barcelona: 1992–2003.** BMC Public Health **9**, 1-9.
- 9- Zapponi ALB, Melo ECP (2010). **Distribuição da mortalidade por câncer de mama e de colo de útero segundo regiões brasileiras.** Rev Enferm UERJ **18**, 628-31.
- 10- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de informações básicas municipais (2002). **Perfil dos municípios brasileiros. Gestão Pública 2002.** Rio de Janeiro: IBGE.
- 11- Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. **Atlas do desenvolvimento humano no Brasil.** <http://www.pnud.org.br/atlas/> (Acessado em 01/Agosto/2015).
- 12- Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. **O que é o Atlas do desenvolvimento humano no Brasil.** <http://www.pnud.org.br/atlas/oque/index> (Acessado em 01/Agosto/2015).
- 13- Segi M, Fujisaku S, Kurihara M, Narai Y, Sasajima K (1960). **The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation.** Tohoku J Exp Med. **72**, 91-103.

- 14- Doll R, Waterhouse J, Payne P (1966). **Cancer incidence in five continents: a technical report.** Berlin: International Agency for Research on Cancer.
- 15- Mingoti AS (2005). **Análise de dados através de métodos de estatística multivariada – uma abordagem aplicada.** Belo Horizonte, Editora UFMG.
- 16- Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM (2010). **The global burden of cancer: priorities for prevention.** Carcinogenesis **31**, 100-10.
- 17- World Health Organization. (2008). **Closing the gap in generation health equality through action on the social determinants of health.** Geneve. Commission on Social Determinants of Health Final Report. World Health Organization.
- 18- Marmot M (2005). **Social determinants of health inequalities.** Lancet **365**, 1099-104.
- 19- Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM (2011). **Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges.** Lancet **377**, 1949-61.
- 20- Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM (2010). **Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study.** Lancet Oncology **13**, 790–801.
- 21- Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NM (2014). **Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: ecological time-series study.** Breast **23**,180-7.
- 22- Bray F, Jemal A, Grey N et al (2012). **Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study.** The Lancet Oncology **13**, 790–801.

- 23- Silva GA, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG (2011). **Cancer mortality trends in Brazilian state capitals and other municipalities between 1980 and 2006.** Rev Saúde Pública **45**, 1009-18.
- 24- Guimarães RM, Rocha PG, Muzi CD, Ramos Rde S (2013). **Increase income and mortality of colorectal cancer in Brazil, 2001-2009.** Arq Gastroenterol. **50**, 64-9.
- 25- IBGE (2004). **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003: Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional do Brasil.** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, IBGE.
- 26- IBGE (2010). **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Despesas, Rendimentos e Condições de Vida.** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, IBGE.
- 27- IARC (2015). **Consumption of red meat and processed meat.** International Agency for Research on Cancer **114**: Working Group. Lyon, IARC.
- 28- Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, et al (2015). **Carcinogenicity of consumption of red and processed meat.** *The Lancet Oncology*, Published online 26 October 2015.
- 29- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica (2010). **Rastreamento de câncer.** Brasília, Ministério da Saúde.
- 30- Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Curado MP, Malvezzi M, et al. (2011). **Trends in cancer mortality in Brazil, 1980–2004.** Eur J Cancer Prev **19**, 79–8

- 31- Curado MP, Voti L, Sortino-Rachou AM (2009). **Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: their interpretation and potential use for the improvement of cancer care.** Cancer Causes Control **20**, 751–56.
- 32- Torabi M, Green C, Nugent Z, Mahmud S, Demers A, Griffith J, Singh H (2014). **Geographical variation and factors associated with colorectal cancer mortality in a universal health care system.** Can J Gastroenterol Hepatol. **28**, 191-7.
- 33- Souza DLB, Jerez-Roig J, Cabral FJ, De Lima JRF, Rotalira MK et al. (2014) **Colorectal Cancer Mortality in Brazil: Predictions Until the Year 2025 and Cancer Control Implications.** Dis Colon Rectum. **57**, 1082–1089.

CAPÍTULO 4

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta tese evidenciam que houve um aumento na taxa de mortalidade por câncer de cólon e reto nos últimos dezoito anos no Brasil e em suas cinco regiões geográficas, com uma tendência de crescimento significativo para homens e mulheres, reafirmando que se trata de um importante problema de Saúde Pública.

Os resultados do primeiro artigo apontam que, apesar de todas as regiões geográficas brasileiras apresentarem incremento nas taxas de mortalidade, algumas diferenças devem ser ressaltadas. As regiões Norte e Nordeste registraram a maior velocidade de incremento das taxas, apesar de registrar as menores taxas de mortalidade. Este resultado sustenta a desigualdade entre as regiões e pode estar relacionado a menor oferta dos serviços de saúde, o que pode levar ao diagnóstico tardio, demora no início do tratamento e pior prognóstico. Entretanto, faz supor que o país passa por um processo de transição do câncer, fazendo com que as taxas de mortalidade por câncer colorretal nos locais menos desenvolvidos cresçam e tendam a alcançar as taxas dos locais mais desenvolvidos.

O fato da história natural e a sobrevida destes pacientes estar intimamente associada a fase de diagnóstico, faz com que a detecção precoce das lesões precursoras e seu tratamento adequado constituam as ferramentas principais para o controle da incidência e mortalidade por esta neoplasia. Porém no Brasil, apesar de avanços nas políticas voltadas para a atenção oncológica, ainda não está estabelecido um programa de rastreamento populacional em nível nacional, sendo adotada como estratégia o diagnóstico precoce dos casos. Alguns países desenvolvidos vem experimentando uma redução na taxas de incidência e mortalidade por câncer de cólon e reto, e este comportamento tem sido relacionado a programas organizados de rastreamento populacional e também a melhorias no tratamento dos casos diagnosticados.

Esforços para a implantação de um programa de rastreamento populacional para o câncer de cólon e reto devem ser prioritários para modificar o perfil epidemiológico atual e futuro desta neoplasia no país. O diagnóstico tardio ainda é comum, se dá de forma diferente de acordo com a região e o contexto socioeconômico, e pode estar relacionado ao acesso da população aos serviços e

programas de saúde e a dificuldades dos gestores municipais e estaduais em definir e estabelecer um fluxo assistencial com hierarquização dos diversos níveis de atenção.

Apesar do Instituto Nacional de Câncer recomendar a pesquisa de sangue oculto nas fezes em indivíduos com baixo e moderado risco de desenvolvimento desta neoplasia, o Ministério da Saúde não considera viáveis e custo-efetivas as estratégias de detecção universal em todo país.

Os achados do segundo artigo reforçam a hipótese de que há correlação entre as condições socioeconômicas e a mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil, demonstrando que as populações mais desenvolvidas social e economicamente tendem a adotar maior contato com os fatores de risco, como estilos de vida não saudáveis, alimentação inadequada, tabagismo, sedentarismo e envelhecimento populacional.

A política de controle de câncer no Brasil é definida de acordo com a análise do perfil de morbimortalidade das regiões. Embora se reconheça que, internamente, as regiões apresentam fortes diferenças entre mesorregiões e estados, é necessário, num primeiro momento, olhar estes grandes grupos de territórios para medidas iniciais de descentralização e ações e recursos, para, a médio prazo, considerar a utilização da regionalização como um critério de alocação de capacidade instalada. É importante, portanto, considerar as disparidades sociais para garantir a equidade na gestão de políticas de saúde, com vistas à redução das iniquidades, através da redistribuição da oferta de serviços preventivos e diagnósticos, para reduzir a carga de doença atribuível ao câncer colorretal.

REFERENCIAS

- ALEKSANDROVA, K. et al. Adult weight change and risk of colorectal cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition. *European Journal of Cancer*, v. 49, n. 16, p. 3526-3536, 2013.
- ARAÚJO, J. D. Epidemiological polarization in Brazil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 21, n. 4, p. 533-538, 2012.
- AUNE, D, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*, v. 343, n. 11, p. 2-20, 2011.
- BOFFETTA, P.; HASHIBE, M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncology*, n. 7. p. 149-156, 2006.
- BOSETTI, C. et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *International Journal of Cancer*, v. 129, n. 1, p. 180-191, 2011.
- BOUVARD, V. et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*, v. 16, n. 16, p. 1599-1600, 2015.
- BRAY, F. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncology*, v. 13, n. 8, p. 790-801, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Rastreamento*. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- CAMPOLINA, A. G. et al. The health transition and changes in healthy life expectancy in the elderly population: possible impacts of chronic disease prevention. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 6, p. 1217-1229, 2013.
- CARMO, E. H.; BARRETO M. L.; SILVA, J. B. Changes in the pattern of morbidity and mortality of the brazilian population: challenges for a new century. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 12, n. 2, p. 70-75, 2003.
- CARNEIRO NETO, J. D. et al. Câncer colorretal: características clínicas e anatomopatológicas em pacientes com idade inferior a 40 anos. *Revista Brasileira de Colproctologia*, v. 26, n. 4, p. 430-435, 2006.
- CESSE, E. A. P. *Epidemiologia e determinantes sociais das DCNT no Brasil*. 2007. 296 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2007.
- CHEN, K, et al. Meta analysis of risk factors for colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, v. 9, n. 7, p. 1598-1600, 2003.
- CHO, E. et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Annals of Internal Medicine*, v. 140, n. 8, p. 603-613, 2004.

CLEGG, L. X. et al. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control*, v. 20, n. 2, p. 417-435, 2009.

CROSS, A. J. et al. Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*, v. 35, n. 3, p. 662-669, 2014.

NEVES, F. J.; MATTOS, I. E.; KOIFMAN, R. J. Colon and rectal cancer mortality in Brazilian capitals, 1980-1997. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 41, n. 1, p. 63-70, 2005.

DOLL, R.; WATERHOUSE, J.; PAYNE, P. *Cancer incidence in five continents: a technical report*. Berlin: International Agency for Research on Cancer, 1966.

EDWARDS, B. K et al. Annual report to the nation on the status of câncer, 1975- 2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*, v. 116, n. 1, p. 544-573, 2010.

FEDIRKO, V. et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*, v. 22, n. 9, p. 1958-1972, 2011.

FERLAY, J. et al. *Cancer incidence and mortality worldwide*. Lyon, France: IARC, 2013. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em: 3 jun. 2014.

FERRARI, P. et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*, v. 121, n. 9, p. 2065-2072, 2007.

GONÇALVES, A. T. C et al. Câncer de mama: mortalidade crescente na região sul do Brasil entre 1980 e 2002. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, n. 8, p. 1785-1790, 2007.

GRAM, I. T. et al. Cigarette smoking and risk of colorectal cancer among Norwegian women. *Cancer Causes & Control*, v. 20, n. 6, p. 895-903, 2009.

HOWE, G. R. et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 84, n. 24, p. 1887-1896, 1992.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Perfil dos municípios brasileiros: gestão pública 2002*. Rio de Janeiro: IBGE, 2002.

INSTITUTO CATALAN DE ONCOLOGIA (ICO). *El cáncer colorrectal: un cáncer que se puede prevenir*. Barcelona: ICO, 2009. Disponível em: <<http://www.europacolonespana.org/>>. Acesso em: 7 jun. 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). *Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

_____. *Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2012.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *Consumption of red meat and processed meat*. International Agency for Research on Cancer 114: working group. Lyon: IARC, 2015.

JASPERSON, K. W. et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, v. 138, n. 6, p. 2044-2058, 2010.

JOHNSON, C. M. et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes & Control*, v. 24, n. 6, p. 1207-1222, 2013.

KIM, H. J. et al. Permutation tests for Joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine*, v. 19, n. 3, p. 335-351, 2000.

KLIGERMAN, J. O câncer como um indicador de saúde no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 45, n. 3, p. 5-6, 1999.

KONTOU, N. et al. Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study. *Diseases of the Colon & Rectum*, v. 55, n. 6, p. 703-10, 2012.

LA VECCHIA, C. Mediterranean diet and cancer. *Public Health Nutrition*, v. 7, n. 7, p. 965-968, 2004.

LEE, L. M. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 35, n. 11, p. 1823-1827, 2003.

LIMSUI, D. et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102:1012-22.

MINGOTI, A. S. *Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada*. 2005. Belo Horizonte: Ed. UFMG.

MONTEIRO, C. A.; MONDINI, L.; Costa, R. L. Mudanças na composição e adequação nutricional da dieta familiar nas áreas metropolitanas do Brasil (1988-1996). *Revista de Saúde Pública*, v. 34, n. 3, 251-258, 2000.

PEREIRA, M. S. L. C. et al. Evolução da mortalidade e dos anos potenciais e produtivos de vida perdidos por câncer de mama em mulheres no Rio Grande do Norte, entre 1988 e 2007. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 20, n. 2, p. 161-172, 2011.

PHAM, N. M. et al. Physical activity and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, v. 42, n. 1, p. 2-13, 2012.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO (PNUD). PNUD. *Atlas do desenvolvimento humano no Brasil*. 2015. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/atlas>> Acesso em: 01 ago.2015

_____. *Relatório anual 2012: O futuro sustentável que queremos*. Brasil, 2012. Disponível em: <http://issuu.com/pnudbrasil/docs/pnud> Acesso em: 9 jun. 2014.

_____. *Relatório do desenvolvimento humano 2006*. Disponível em: <<http://www.pnud.org.br/rdh/>>. Acesso em: 9 jun. 2014.

RÊGO, A. G. S, et al. Câncer colorretal em pacientes jovens. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 58, n. 2, p. 173-180, 2012.

SEGI, M. et al. The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, v. 72, n. 8, p. 91-103, 1960.

SICHERI, R.; EVERHART, J. E.; MENDONÇA, G. A. S. Diet and mortality from common cancers in Brazil: an ecological study. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 12, n. 1, p. 53-59, 1996.

SILVA, G. A. et al. Cancer mortality trends in Brazilian state capitals and other municipalities between 1980 and 2006. *Revista de Saúde Pública*, v. 45, n. 6, p. 1009-1018, 2011.

SLATTERY, M. L. Physical activity and colorectal câncer. *Sports Medicine*, v. 34, n. 4, p. 239-252, 2004.

SOUZA, D. L. B, et al. Colorectal cancer mortality in Brazil: predictions until the year 2025 and cancer control implications. *Diseases of the Colon & Rectum*, v. 57, n. 9, p. 1082-1089, 2014.

SPENCE, R. R.; HEESCH, K. C.; BROWN, W. J. A systematic review of the association between physical activity and colorectal cancer risk. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, v. 19, n. 2, p. 764-781, 2009.

SUSSER, M. The logic in ecological: II. The logic of design. *American Journal of Public Health*, v. 84, n. 5, p. 830-835, 1994.

TAYLOR, D. P. et al. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology*, v. 138, n. 3, p. 877-885, 2010.

VASQUES, A. L. R.; PERES, M. A. Time trends in colon and rectal cancer mortality in the state of Santa Catarina, Brazil between 1980 and 2006. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 19, n. 2, p. 91-100, 2010.

WARD, E. et al. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *A Cancer Journal for Clinicians*, v. 54, n. 2, p. 78-93, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *World cancer report: 2008*. Geneva: 2008. Disponível em: <<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/index.php>>. Acesso em: 7 jun. 2014.

_____. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO consultation group on obesity. Geneva: WHO, 1997.

WINAWER, S. et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology*, v. 124, n. 2, p. 544-560, 2009.

WOLIN, K. Y. et al. I. M. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, v. 100, n. 4, p. 611-616, 2009.

WU, Q. J. et al. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Annals of Oncology*, v. 24, n. 4, p. 1079-1087, 2013.

YOU, Y. N. et al. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Archives of Internal Medicine*, v. 172, n. 3, p. 287-289, 2012.

YU, H. J. A. et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: preventive management. *Cancer Treatment Reviews*, v. 29, n. 6, p. 461-470, 2003.

YU, X. F. et al. A meta-analysis of the effects of energy intake on risk of digestive cancers. *World Journal of Gastroenterology*, v. 18, n. 48, p. 7362-7370, 2012.

ZHIVOTOVSKIY, A. S. et al. Colorectal cancer risk factors among the population of South-East Siberia: a case-control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 13, n. 10, p. 5183-5188, 2012.