Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Desigualdades na incidência e mortalidade do câncer
colorretal no Município de São Paulo e Brasil

Max Moura de Oliveira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Pública para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Rosário Dias de
Oliveira Latorre

São Paulo-SP

2018

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Desigualdades na incidência e mortalidade do câncer
colorretal no Município de São Paulo e Brasil

Max Moura de Oliveira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Pública para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Rosário Dias de
Oliveira Latorre

Versão original

São Paulo-SP

2018

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese/dissertação.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Oliveira, Max Moura de

Desigualdades na incidência e mortalidade do câncer colorretal no Município de São Paulo e Brasil / Max Moura de Oliveira; orientadora Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre. - São Paulo, 2018.

127 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2018.

1. Neoplasias colorretais. 2. Incidência. 3. Mortalidade. 4. Estudos de séries temporais. I. Latorre, Maria do Rosário Dias de Oliveira, orient. II. Título.

Financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Bolsa de Doutorado: de abril/2015 a maio/2017

À amizade. Entre elas, a mais antiga...

Com minha mãe.

Agradecimentos

A parte mais incrível de finalizar uma etapa da caminhada é saber que nunca estive só. Só me resta agradecer.

Ao Criador, sou grato por me agraciar com pessoas tão incríveis que me aturam todos os dias.

À minha querida mãe. Obrigado por tudo, nestes 35 anos de muitas histórias. Os anos de doutorado são apenas alguns de muitos que passamos juntos. Lembre-se: não conseguiria chegar onde cheguei se não fosse por todo o seu esforço. Te amo mais que chocolate amargo (piada interna).

Pai, pela nossa forma de nos amarmos e por ela funcionar bem.

Maykon, muito bom dividir conquistas com você e melhor ainda ver que você cresceu. Ah, me chame de irmão para sempre!

À minha família, amo vocês. Vocês são os melhores tios, primos e agregados que eu poderia ter.

À querida professora Rosário, obrigado pelas orientações, conversas, dicas e por toda confiança. Obrigado por me orientar em um estágio tão importante da minha vida. Foi uma transição incrível. Consequimos!

À Dra. Maria Paula Curado, ao Dr. Benedito Rossi e a Dra. Tatiana Toporcov pelos ensinamentos e contribuições na tese. Vocês são mestres incríveis. À Dra. Stela Peres, Dra. Erika Santos e a Dra. Gleice Conceição. Obrigado por fazerem parte da minha banca.

Aos professores que compartilharam seus conhecimentos durante minha formação. Aos professores que, mais que mestres, se tornaram amigos. E em nome de todos os professores incríveis que passaram pela minha vida, agradeço a professora e amiga Ana Paula Sato.

Aos funcionários da FSP: Elisabete, Renilda, Antonia, Ulysses, Márcia, Vânia, Matheus, entre outros, por facilitarem nossas vidas resolvendo milhares de questões diárias que surgem durante esse processo.

Ao time RCBP-SP, obrigado!!! Nazaré, Rita, Aryane, Thamires, Lucinda, Iza, obrigado por tirarem milhares de dúvidas e me acolherem tão bem. Obrigado Adriana, Jefferson, Lea, Rose, Marcia, Cidinha, por nossa convivência.

Aos colegas do departamento de Epidemiologia do AC Camargo Cancer Center. Conhecer e conviver com vocês foi um grande presente. Em especial ao Diego, Célia, Stela e Rafaela! Mas não se esqueçam: adoro silêncio (risos). Dra. Maria Paula, obrigado pela confiança e pela oportunidade de aprendizado.

À equipe do Ministério da Saúde com que convivi ao longo dos últimos anos: Maria Aline, Patrícia, Simoni, Laura, Gisele e Andrea, é muito bom (conviver) e trabalhar com vocês! Vivia, Patrícia Souza e Jessica, obrigado por resolverem tantas coisas! Sinto saudades!

Aos meus amigos, obrigado por entender minhas ausências, por cada conversa que tivemos em tantos lugares, os mais inusitados. Vocês são demais. Jamais os esquecerei! Aos meus amigos de graduação, residência, EPISUS, mestrado e doutorado. Foram muitas histórias. Adorei conviver com vocês (a maior parte do tempo, mais risos).

Em especial, à um time de amigos que fui encontrando na vida. Cada encontro foi incrível! Vocês foram presentes em vários momentos da minha vida, incluindo o doutorado. Sem vocês, nenhuma conquista teria graça:

À Priscila e ao Eliel. Amo e respeito profundamente vocês. Vocês me inspiram em um nível que não sei explicar ou mensurar. Obrigado por tudo. Por me acolherem e por eu me sentir em casa quando estou com vocês. Pri, você é uma amiga-irmã incrível. Obrigado por me ensinar um nível de amizade tão profundo. Você mudou totalmente o modo como eu vejo uma relação de amizade.

À Joy, minha incrível amiga e irmãzinha (exceto pela ausência de paciência quando você fotografa mil vezes, só para escolher a melhor). Saudades das nossas conversas difíceis (acompanhadas de sorvete) e nossas viagens (que eu baguncei): saudades! Te amo!

Silvânia e Sheila, não tenho palavras para agradecer como é importante caminhar com vocês. Vocês sempre me estimularam e acreditaram que eu seria capaz, mesmo quando eu não acreditava. Vocês estavam certas (como sempre). Tio Tati e Sheiloca, amo vocês.

Ao meu grande presente de doutorado: Luana! Começou como um coleguismo, regada a ajudas e parcerias e se tornou uma amizade tão bonita e profunda. Sinto muitas saudades dos nossos milhares de cafés e micos. Você é uma das pessoas mais incríveis que conheci nos últimos anos. Te amo!

Ao Dé (André) e Ticco (Tiago) por nossa amizade que começou bem ao acaso e acabei ganhando dois amigos. Obrigado por me acolherem e contribuírem para que São Paulo seja um lugar mais doce e leve. Ah, obrigado por me apresentarem pessoas tão especiais, entre elas, a Meiroca (Meire) e o Lu (Luciano)!

Gratidão sem fim por concluir mais uma etapa da minha vida, mas “todo carnaval tem seu fim”.
Novos desafios, aí vou eu!

“Aonde fica a saída, perguntou Alice ao gato que ria.

Depende, respondeu o gato. De quê, replicou Alice.

Depende para onde você quer ir...”

Alice no País das Maravilhas, Lewis Carroll

Oliveira MM. Desigualdades na incidência e mortalidade do câncer colorretal no Município de São Paulo e Brasil [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2018.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer colorretal é um dos cânceres mais incidentes no mundo. As maiores incidências são descritas em homens e aumentam com a idade. Porém, estudos recentes reportaram aumento da incidência entre os mais jovens. Apesar das maiores incidências serem descritas em países desenvolvidos, estes apresentam tendência de estabilidade ou declínio. Em países com tendência de aumento, a mudança no padrão alimentar é a principal hipótese para este aumento. A mortalidade apresenta tendência de queda, principalmente em países que investiram em diagnóstico precoce e tratamento oportunos. **OBJETIVO:** Estudar as desigualdades na incidência e mortalidade do câncer colorretal no Município de São Paulo e Brasil. **MÉTODOS:** Esta tese está dividida em três manuscritos. **MANUSCRITO 1:** Simulação e comparação de técnicas de correção de dados incompletos de idade para o cálculo de taxas de incidência. A partir de seis bases com diferentes proporções de dados incompletos para idade (5 até 50%), foram comparados dois métodos de correção. Verificou-se que bases com 5% ou mais de dados incompletos para idade apresentaram taxas de incidência subestimadas. O fator de correção retificou as subestimativas das taxas padronizadas, entretanto, esta técnica não permitiu corrigir taxas específicas por idade. A imputação múltipla foi útil na correção das taxas padronizadas e específicas em bancos com até 30% de dados incompletos. Bases com 5% ou mais de dados incompletos necessitam de aplicação de correção. A imputação múltipla mostrou-se superior ao fator de correção, pois permitiu corrigir as taxas de incidência específicas. **MANUSCRITO 2:** Descrição e análise das taxas de mortalidade por câncer de colorretal no Brasil, segundo sexo e Unidades da Federação e indicadores socioeconômicos. As tendências das taxas de mortalidade foram estimadas por modelo de regressão linear. No Brasil,

ocorreu aumento da tendência da taxa de mortalidade em todos os estados para o sexo masculino e em 21 estados para o sexo feminino. Ao ajustar por taxa de mortalidade por causas mal definidas, Produto Interno Bruto e Coeficiente de Gini, a tendência de aumento manteve-se significativa ($p < 0,05$) no Brasil e em sete estados em homens e em nove estados em mulheres. O aumento da taxa de mortalidade por câncer colorretal em algumas Unidades Federativas e no Brasil pode estar relacionada ao aumento da incidência, ao atraso no diagnóstico e no tratamento. MANUSCRITO 3: descrição e análise das taxas de incidência e mortalidade por câncer colorretal no município de São Paulo, segundo sexo e faixa etária. Foram calculadas as razões das taxas padronizadas de incidência e mortalidade, estimada a mudança percentual anual média (AAPC) e o efeito idade-período-coorte. As razões das taxas de incidência e mortalidade foram superiores a 1 em homens a partir dos 50 anos e para o total da população. Ao comparar com indivíduos de 30 a 39 anos, em ambos os sexos, as razões das taxas foram maiores que 1 após 40 anos. Verificou-se tendência de aumento da incidência em mulheres (AAPC 0,9%) e da mortalidade em homens (AAPC 1,0%) e em mulheres (AAPC 0,2%). O modelo idade-período-coorte apresentou melhor ajuste para a incidência, em ambos os sexos ($p < 0,001$). A mortalidade em homens foi explicada pelo modelo idade-drift ($p < 0,001$). No Município de São Paulo, a tendência crescente da incidência pode estar relacionada à alimentação inadequada e ao aumento do diagnóstico e a da mortalidade por diagnóstico e tratamento inoportunos.

DESCRITORES: Neoplasias colorretais; Incidência; Mortalidade; Estudos de séries temporais; Efeito Idade; Efeito Período; Efeito de Coortes.

Oliveira MM. Inequalities in the incidence and mortality of Colorectal cancer in the city of São Paulo and Brazil [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2018.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Colorectal cancer is one of the most common cancers worldwide. The highest incidence rates are described in men and with increasing age. However, recent studies have reported an increase in incidence among younger people. Although the highest incidence are described in developed countries, they show a tendency of stability or decline. In countries with increasing trends, the change in dietary pattern is the main hypothesis for this increase. Mortality is declining, especially in countries that have invested in diagnosis and treatment. **OBJECTIVE:** To study the inequalities in the incidence and mortality from colorectal cancer in the city of São Paulo and Brazil. **METHODS:** This thesis is divided into three manuscripts. **MANUSCRIPT 1:** Simulation and comparison of incomplete data correction techniques for the calculation of incidence rates. From six databases with different proportions of incomplete data for age (5 to 50%), two correction methods were compared. Databases with 5% or more of incomplete data for age were found to have underestimated rates. The correction factor mitigated the underestimation of the standardized rates; however, this technique did not allow the correction of age-specific rates. Multiple imputation was useful in correcting standardized and age-specific rates in datasets with up to 30% incomplete data. Databases with 5% or more of incomplete data need to be corrected. Multiple imputation technique was a superior method in comparison to the correction factor. **MANUSCRIPT 2:** description and analysis of mortality rates from colorectal cancer in Brazil, according to sex and States, according to socioeconomic indicators. For the trend analysis, the linear regression models were chosen through linear regression. In Brazil, there was an increase in the mortality rate in all states for males and in 21 states for females. When the mortality rate was controlled for ill-

defined causes, Gross Domestic Product and Gini Index, the increasing trend of mortality remained significant (p -value <0.05) in Brazil and in seven states in men and in nine states in women. The increase in the colorectal cancer mortality rate in some States and in Brazil may be related to the possible increase in incidence delayed diagnosis and treatment.

MANUSCRIPT 3: description and analysis of incidence and mortality rates for colorectal cancer in the city of São Paulo, according to sex and age group. The incidence and mortality rate ratios were estimated. Joinpoint regression was performed to obtain average annual percent change (AAPC) and age-period-cohort analysis was used to examine the incidence trends. The incidence and mortality rates ratio were higher than 1 in men aged 50 and over. When comparing individuals aged 30 to 39 in both sexes, the rates ratios were higher than 1 after 40 years. There was an upward trend in incidence in women only (AAPC 0.9%) and mortality in men (AAPC 1.0%) and women (AAPC 0.2%). The age-period-cohort model provided the best fit to incidence in both sexes ($p <0.001$). Mortality in men was explained by the age-drift model ($p <0.001$). In the city of São Paulo, the increasing trend in incidence may be related to inadequate diet and increased diagnosis and mortality due to untimely diagnosis and treatment.

DESCRIPTORS: Colorectal neoplasms; Incidence; Mortality; Time series studies, Age Effect Period Effect, Cohort Effect.

Junho, 2018.

Max Moura de Oliveira.

ÍNDICE

APRESENTAÇÃO.....	20
1. INTRODUÇÃO.....	21
1.1. ANATOMIA E HISTOLOGIA DO CÂNCER COLORRETAL	21
1.2. INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER COLORRETAL	22
1.3. TENDÊNCIA DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER COLORRETAL	27
1.4. FATORES DE RISCO	28
1.5. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	31
1.6. SOBREVIVÊNCIA	32
1.7. DESIGUALDADES SOCIAIS E ECONÔMICAS EM CÂNCER	35
1.8. JUSTIFICATIVA.....	37
2. OBJETIVO	38
3. MÉTODOS	39
3.1. TIPO DE ESTUDO	39
3.2. FONTE DE DADOS.....	39
3.2.1. Incidência.....	39
3.2.2. Mortalidade.....	39
3.2.3. População	40
3.2.4. Indicadores socioeconômicos e de qualidade de dados	40
3.3. ANÁLISES ESTATÍSTICAS	41
3.3.1. Taxas brutas e padronizadas.....	41
3.3.2. Razão das taxas	41
3.3.3. Análise de tendências das taxas de incidência e mortalidade.....	42
3.3.4. Correção de dados faltantes	44
3.4. SOFTWARES UTILIZADOS	46
3.5. ASPECTOS ÉTICOS	46
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47
4.1. MANUSCRITO 1.....	47
4.2. MANUSCRITO 2.....	57
4.3. MANUSCRITO 3.....	81
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	103
6. CONCLUSÕES.....	105
7. REFERÊNCIAS.....	106
8. ANEXOS	121

Lista de Tabelas

Manuscrito 1

Tabela 1 - Taxa de incidência padronizada e específicas por idade, Razões das Taxas (RT), segundo bancos de dados. Município de São Paulo-SP, 1997-2013.	56
--	----

Manuscrito 2

Tabela 1 - Número, Mortalidade Proporcional (MP) e Posto (P), Taxa de Mortalidade Bruta (TB) e padronizada (TP) e Comparação (C), por 100.000 habitantes, por câncer colorretal, segundo sexo. Unidades Federativas, Regiões e Brasil, 1996 e 2012.	78
---	----

Manuscrito 3

Tabela 1 - Número de casos e taxas padronizadas de incidência e mortalidade de câncer colorretal, por sexo e faixa etária. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2013.	98
Tabela 2 - Mudança Percentual Anual Média (AAPC) da incidência e mortalidade de câncer colorretal, por sexo e faixa etária. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2013.	100
Tabela 3 - Modelos de Idade-Período-Coorte de incidência e mortalidade de câncer colorretal por sexo. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2013.	102

Lista de Figuras

Introdução

Figura 1 -	Anatomia do intestino grosso e reto.	21
Figura 2 -	Taxa padronizada estimada de incidência de câncer colorretal, em homens, no mundo, 2012.	22
Figura 3 -	Taxa padronizada estimada de incidência de câncer colorretal, em mulheres, no mundo, 2012.	23
Figura 4 -	Taxa padronizada estimada de incidência e mortalidade por câncer colorretal (por 100 mil), segundo sexo e regiões do mundo.	24
Figura 5 -	Taxa padronizada (população padrão mundial) estimada de incidência de câncer colorretal, em homens e mulheres, no Brasil, 2018.	25
Figura 6 -	Taxa padronizada estimada de mortalidade por câncer colorretal, em homens, no mundo, 2012.	26
Figura 7 -	Taxa padronizada estimada de mortalidade por câncer colorretal, em mulheres, no mundo, 2012.	26

Manuscrito 1

Figura 1 -	Histograma dos dados faltantes e dados aleatorizados, segundo bancos de dados. Município de São Paulo-SP, 1997-2013.	54
Figura 2 -	Taxa padronizada de câncer do Trato Urinário, segundo bancos de dados. Município de São Paulo-SP, 1997-2013.	55

Manuscrito 2

- Figura 1 - Distribuição dos indicadores, agrupados por quintis. 76
Unidades Federativas, Brasil.
- Figura 2 - Tendência da mortalidade por câncer colorretal, segundo 77
sexo. Unidades Federativas do Brasil, 1996 a 2012.

Manuscrito 3

- Figura 1 - Razão masculino-feminino (M/F) da taxa de incidência e 98
mortalidade do câncer colorretal, por sexo. Cidade de São
Paulo, Brasil, 1999-2003 e 2009-2013.
- Figura 2 - Razão da faixa etária (referência: faixa etária entre 30 e 39 99
anos) da taxa de incidência e mortalidade de câncer
colorretal, por sexo. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2003
e 2009-2013.
- Figura 3 - Taxas padronizadas de incidência e mortalidade por câncer e 100
tendência ao câncer colorretal, por sexo. Cidade de São
Paulo, Brasil, 1999-2013.
- Figura 4 - Taxas específica por idade de incidência e mortalidade por 101
câncer colorretal por coorte de nascimento e sexo. Cidade de
São Paulo, Brasil, 1999-2013.
- Figura 5 - Efeitos da idade, período e coorte da incidência e mortalidade 102
de câncer colorretal, por sexo. Cidade de São Paulo, Brasil,
1999-2013.

Lista de Quadros

Introdução

Quadro 1 -	Classificação do risco de desenvolvimento de câncer colorretal.	31
Quadro 2 -	Testes recomendados para rastreamento de câncer colorretal.	32

Siglas Utilizadas

AAPC	- <i>Average Annual Percent Change</i> (Mudança Percentual Anual Média)
CEA	- <i>Carcinoembryonic antigen</i> (antígeno carcinoembrionário)
CID-10	- Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª. Revisão
DATASUS	- Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
GLOBOCAN	- <i>Cancer incidence and mortality Worldwide</i>
IARC	- <i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	- Intervalo de Confiança de 95%
IM	- Imputação Múltipla
MAR	- <i>missing at random</i>
PIB	- Produto Interno Bruto
PMM	- <i>Predictive Mean Matching</i>
RCBP	- Registro de Câncer de Base Populacional
RR	- Risco Relativo
SIM	- Sistema de Informação sobre Mortalidade
WHO	- World Health Organization

APRESENTAÇÃO

Esta tese foi desenvolvida com o objetivo de concluir o programa de doutorado da Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, no formato de três artigos científicos. Este formato está em vigor conforme Resolução CoPGr no 6906, de 05 de setembro de 2014, alterada pela Resolução CoPGr 7158, de 16 de dezembro de 2015. A estrutura abrange os seguintes componentes:

1. Introdução: contém um texto contextualizando a epidemiologia do câncer colorretal.
2. Objetivos: enumerados os propósitos do estudo que guiaram o desenvolvimento da pesquisa.
3. Metodologia: descritos os procedimentos metodológicos utilizados para o desenvolvimento da pesquisa, incluindo: tipo de estudo, casuística, variáveis de estudo, análise estatística e questões éticas.
4. Resultados e discussão: contém três manuscritos. As formatações dos manuscritos estão de acordo com as normas da revista escolhida; o manuscrito três será traduzido para o inglês após a defesa e considerações dos membros da banca.
5. Considerações finais.
6. Conclusões: enumeram os pontos mais importantes levantados pelo presente estudo, respondendo aos objetivos pré-estabelecidos.
7. Referências.
8. Anexos.

1. INTRODUÇÃO

1.1. ANATOMIA E HISTOLOGIA DO CÂNCER COLORRETAL

O câncer colorretal, também denominado câncer de cólon e reto, é constituído por tumores que abrangem as estruturas anatômicas do intestino grosso (cólon) e o reto (Figura 1).¹ Neste trabalho, essas estruturas anatômicas foram analisadas conjuntamente.

Figura 1. Anatomia do intestino grosso e reto.

Fonte: American Joint Committee on Cancer. Adaptado pelo autor.

Aproximadamente 50% dos cânceres colorretais se localizam no reto, 25% no cólon e 25% em outros seguimentos do intestino grosso.² Mais de 90% destes cânceres são adenocarcinomas, sendo os principais o adenocarcinoma mucinoso (>50% de mucina extracelular) e o carcinoma com células em anel de sinete (>de 50% das células em anel de sinete).²⁻⁴ Os carcinomas com células em anel de sinete e os de pequenas células são os mais agressivos e o carcinoma medular é o que apresenta melhor prognóstico.^{3,5,6}

O câncer anal não foi abordado neste trabalho, pois a origem embrionária, a estrutura histológica, os fatores de risco e os prognósticos associados deste câncer se diferem do câncer colorretal.^{7,8}

1.2. INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER COLORRETAL

No mundo, em 2012, a taxa de incidência padronizada por idade para o câncer colorretal foi estimada em 17,2 casos novos por 100 mil pessoas. Foi o terceiro câncer mais incidente em homens (746.000 casos novos) e o segundo em mulheres (614 mil casos novos).⁹ Foram observadas variações das taxas de incidência, segundo o nível de desenvolvimento socioeconômico dos países. As maiores taxas foram descritas nas regiões mais desenvolvidas, como na Austrália e Nova Zelândia, onde as taxas foram de 44,8 e 32,2 por 100.000 homens e mulheres, respectivamente. Na África Ocidental, região menos desenvolvida, as taxas foram de 4,5 por 100 mil homens e 3,8 por 100 mil mulheres (Figuras 2 e 3).⁹

Figura 2. Taxa padronizada estimada de incidência de câncer colorretal, em homens, no mundo, 2012.

Fonte: Globocan 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Figura 3. Taxa padronizada estimada de incidência de câncer colorretal, em mulheres, no mundo, 2012.

Fonte: Globocan 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Segundo estimativas do *Global Burden of Disease Cancer Collaboration*, em 2015, o câncer colorretal foi o terceiro mais incidente e o segundo em número de óbitos. Os autores destacaram que as taxas de incidência apresentaram diferenças quanto ao nível de desenvolvimento dos países, sendo maiores em países com maior nível de desenvolvimento.¹⁰ Ressalta-se que, independentemente do nível socioeconômico, as taxas de incidência padronizadas foram maiores entre os homens⁹, como observado na Figura 4.

GLOBOCAN 2012 (IARC) (2.4.2018)

Figura 4. Taxa padronizada estimada de incidência e mortalidade por câncer colorretal (por 100 mil), segundo sexo e regiões do mundo.

Fonte: Globocan 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Em países asiáticos, como a Coreia do Sul, a taxa de incidência padronizada, em 2010, foi de 48,6 por 100 mil homens e de 25,3 por 100 mil mulheres.¹¹ Na China, em 2015, as taxas foram de 20,18 por 100,000 homens e de 14,54 por 100,000 mulheres, com maiores taxas descritas na zona urbana.¹²

Nos Estados Unidos, diferenças segundo sexo e idades são descritas desde a década de 70.^{13,14} Além disso, estudo realizado em 2016 aponta diferenças segundo raça, sendo as maiores taxas descritas entre negros, que apresentaram taxa de 60,3 por 100 mil homens e de 44,1 por 100 mil mulheres, com razões das taxas (negros/brancos) de 1,27 para homens e de 1,22 para mulheres.¹⁵ Na América Latina, essas diferenças foram verificadas em Córdoba (Argentina), entre 2003 e 2005.¹⁶

No Brasil, em 2018, são estimados 17.380 (16,83 por 100.000) casos novos em homens e 18.980 (17,90 por 100.000) em mulheres de câncer colorretal, sendo o terceiro câncer mais frequente em homens e o segundo entre as mulheres, e as maiores taxas padronizadas de incidência estimadas para estados das regiões Sul e Sudeste (Figura 5). No município de São Paulo, são estimados 2.040 (34,70 por 100.000) casos novos em homens e 2.300 (35,32 por 100.000) em mulheres.¹⁷ No período de 2008 a 2012, em São Paulo, foram registrados 7.996 casos em homens e 8.860 casos em mulheres, sendo, proporcionalmente, o terceiro mais frequente em homens (8,2%), e o quarto em mulheres (7,5%).¹⁸

Figura 5. Taxa padronizada (população padrão mundial) estimada de incidência de câncer colorretal, em homens e mulheres, no Brasil, 2018.

Fonte: Instituto Nacional de Câncer 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/mapa-colon-reto.asp>

A mortalidade para o câncer de cólon e reto, no mundo, representou 8,5% do total de mortes por câncer (694 mil óbitos) em 2012, e também apresentou diferenças segundo nível de desenvolvimento dos países (Figuras 4, 6 e 7), sendo as maiores taxas observadas na Europa Central e Oriental e as menores taxas em países da África.⁹

Figura 6. Taxa padronizada estimada de mortalidade por câncer colorretal, em homens, no mundo, 2012.
Fonte: Globocan 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Figura 7. Taxa padronizada estimada de mortalidade por câncer colorretal, em mulheres, no mundo, 2012.
Fonte: Globocan 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

A taxa padronizada de mortalidade apresentou diferenças, segundo sexo, nos Estados Unidos¹⁴ e em países latino americanos^{19,20}, assim como em países orientais, como Coreia do Sul,¹¹ China¹² entre outros.²¹

No Brasil, em 2012, a taxa bruta de mortalidade foi de 7,2 e 7,5 óbitos por 100 mil homens e mulheres, respectivamente. A mortalidade por câncer colorretal, no Brasil, apresenta, assim como na incidência, variação regional, sendo maior em capitais das regiões Sul e Sudeste.²² Na Cidade de São Paulo, para o período de 2008-2012, as taxas de mortalidade padronizada por câncer de cólon e reto foram de 20,3 por 100 mil homens e de 9,7 óbitos por 100 mil mulheres.¹⁸

1.3. TENDÊNCIA DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER COLORRETAL

No mundo, há diferenças quanto à tendência. Em geral, tanto a incidência quanto a mortalidade estão aumentando em muitos países de baixa e média renda. Em países altamente desenvolvidos, as taxas apresentam estabilidade ou declínio^{9,23}, como foi o observado nos Estados Unidos, onde houve redução da incidência e mortalidade.²⁴ Por outro lado, em países asiáticos, como Coreia^{11,25} e Japão²⁶ foram descritas tendências de aumento da incidência e redução da mortalidade.

No Brasil, entre 2001 e 2009, houve aumento linear da taxa de mortalidade para ambos os sexos, sendo maior para homens. Os autores também identificaram correlação significativa da taxa de mortalidade por câncer colorretal com o aumento da renda e redução da desigualdade.²⁷

Apesar da tendência de decréscimo na incidência do câncer colorretal da população geral, quando analisado por faixa etária, estudos recentes apontam aumento da incidência entre

indivíduos com menos de 50 anos, como descrito nos Estados Unidos^{13,28,29} e Austrália.³⁰ Os autores atribuem este aumento aos fatores de risco modificáveis.

As diferenças socioeconômicas podem explicar, em parte, as diferenças observadas entre os países do mundo.²³ Se, por um lado, o nível socioeconômico está diretamente associado a estilo de vida não saudável, como má alimentação e sedentarismo,³¹ também está associado ao aumento da esperança de vida.^{31,32} Tanto a má alimentação quanto a idade avançada são fatores de risco para o câncer colorretal. Além disso, maiores níveis econômicos estão associados ao acesso a serviços de saúde, o que poderia explicar as diferentes tendências de mortalidade nos países.³³⁻³⁵

1.4. FATORES DE RISCO

Diversos fatores de risco são associados ao desenvolvimento de câncer colorretal. Estudos apontam diferenças quanto ao sexo, com maior risco descrito para os homens. Além das diferenças quanto à exposição aos fatores de risco, tem-se como hipótese que hormônios femininos exerçam papel protetor para o desenvolvimento deste câncer.³⁶⁻³⁸ Uma revisão sistemática que incluiu 11 estudos sobre uso de contraceptivo oral e câncer colorretal em mulheres identificou um efeito protetor favorável ao uso da pílula (OR: 0,86; IC95%:0,79-0,95).³⁹

Quanto a idade, é descrito o aumento da incidência a partir dos 40 anos em mulheres e dos 50 anos em homens.^{40,41} A proporção de casos na faixa etária menor de 40 anos varia de 2,1% a 14,6%.⁴²

Indivíduos com história familiar, de primeiro grau, de diagnóstico de câncer colorretal têm de duas a três vezes mais risco de desenvolver esta doença quando comparados aos que não tem histórico. Ressalta-se que este aumenta de três a seis vezes caso o familiar afetado seja jovem.^{43,44}

As síndromes genéticas associadas ao câncer colorretal são: câncer colorretal hereditário sem polipose, responsável por, aproximadamente, 3 a 12% dos casos; polipose adenomatosa familiar, atribuído à esta 1% dos casos;^{41,45} síndrome de Peutz-Jeghers e síndrome de polipose juvenil.⁴⁶ No Brasil não há estimativas de incidência do câncer colorretal segundo essas síndromes.

Pessoas com histórico pregresso de câncer colorretal apresentam maior risco de desenvolverem um segundo tumor primário, assim como os indivíduos com histórico de pólipos adenomatosos e doenças inflamatórias intestinais crônicas, sendo as mais comuns a colite ulcerativa e a doença de Crohn.^{41,43,47}

Os cânceres que não possuem relação hereditária ou com doenças intestinais preexistentes são responsáveis por, aproximadamente, 75% dos casos de câncer colorretal e são classificados como esporádicos.⁴⁸

O principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal é a alimentação inadequada. São descritos na literatura aumento do risco associados ao consumo alimentar de carnes vermelhas, carnes processadas e dieta rica em gordura animal.^{41,43,49-53} No estudo de coorte que acompanhou aproximadamente 495 mil americanos de 50 a 71 anos, recrutados entre 1995 e 1996, verificou-se que pessoas com alto consumo de carne processada têm um risco de 20% para o desenvolvimento deste câncer, mesmo quando ajustado por outros fatores de risco.⁵⁴

Revisão sistemática que incluiu 19 estudos que examinaram subtipos de carne (5 bovinos, 5 porcos, 2 cordeiros, 1 vitela e 19 aves), identificou aumento do risco para câncer colorretal entre os que consumiram carne bovina (RR:1,11; IC95%:1,01-1,22) e de cordeiro (RR:1,24; IC95%: 1,08-1,44). Não foram observadas associações para outras carnes estudadas.⁵⁵

Além do tipo de carne, as formas de preparo dos alimentos também podem contribuir para o aumento do risco deste câncer. Em algumas formas de preparo há liberação de

substâncias como nitrato e nitrito, associados ao aumento do câncer.^{56,57} No estudo que incluiu pacientes americanos e canadenses, os autores identificaram, além do aumento do risco para o câncer colorretal com aumento dos quintis de consumo de carne vermelha, aumento do risco de acordo com o modo de preparo da carne, incluindo bife frito.⁵⁸

O excesso de gordura corporal também pode estar associado ao aparecimento de pólipos adenomatosos e consequente evolução para a neoplasia.^{41,50,51} Estudo inglês, que acompanhou mais de 5 milhões de indivíduos, identificou que, a cada 5 kg/m² de índice de massa corporal, ocorreu um incremento do risco de 1,10 (IC95%:1,07-1,13) para o câncer de cólon e 1,04 (IC95%:1,00–1,08) para câncer retal.⁵⁹ Uma metanálise, incluindo 41 estudos, estimou um risco de 1,33 (IC95%:1,25-1,42) entre obesos e um risco de 1,46 (IC95%:1,33-1,60) entre indivíduos com maior circunferência abdominal.⁶⁰ Estudos também apontam aumento do risco para o desenvolvimento do câncer colorretal em indivíduos que consomem bebidas alcoólicas em excesso^{61,62} e entre tabagistas.⁶³

Os principais comportamentos que podem influenciar na diminuição do risco para o desenvolvimento do câncer colorretal são o hábito de alimentação saudável, com destaque para o consumo de frutas, verduras e fibras, tanto pelo seu papel nutricional inibidor da carcinogênese, quanto pelo funcionamento adequado do trânsito intestinal.^{41,43,50} No estudo de meta-análise, que incluiu 13 estudos de coorte com 725.628 homens e mulheres acompanhados de 6 a 20 anos, concluiu-se que a ingestão de fibras foi protetora para este tipo de câncer quando ajustado por idade, mesmo quando estratificado por quintis de consumo. Entretanto, quando ajustado por outros fatores de risco, os maiores quintis não permaneceram associados à redução do risco para o desenvolvimento deste câncer.⁶⁴ A prática de atividade física pode contribuir na diminuição do risco de desenvolvimento deste câncer em até 50%, principalmente devido à manutenção do peso adequado.⁴¹

Com o conhecimento dos fatores de risco, foi possível estimar a probabilidade de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal e, por meio desta classificação, estabelecer critérios para rastreamento. O risco foi classificado como moderado, alto e muito alto, conforme o Quadro 1.

Quadro 1. Classificação do risco de desenvolvimento de câncer colorretal.

Classificação do risco	Características do indivíduo	Risco de desenvolver câncer ao longo da vida
Moderado	Assintomáticos; Ambos os sexos; 50 anos e mais de idade.	4-6% em homens; 2,5-4% em mulheres.
Alto	Histórico familiar de primeiro grau com diagnóstico de câncer colorretal ou adenoma maior que 1 cm; Histórico pessoal de ressecção de adenoma maior que 1 cm; Múltiplos adenomas ou câncer colorretal; Histórico de doença inflamatória crônica.	20-30%
Muito alto	Histórico familiar de câncer com características autossômicas dominantes ou outros tipos de transmissão hereditária.	40-100%

Fonte: Adaptado de: Proscurshim, Sobrado⁴⁶; Chan, Giovannucci⁶⁵; Faivre, Bouvier, Bonithon-Kopp⁶⁶; Calvert, Frucht.⁶⁷

1.5. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A escolha dos métodos de diagnóstico se dá a partir da queixa clínica do paciente, exame físico e laboratoriais, principalmente após a investigação de sangue oculto nas fezes.^{40,68-70} Os métodos endoscópicos, como a colonoscopia e a retossigmoidoscopia, são utilizados no rastreamento e diagnósticos de câncer colorretal e de pólipos – que são precursores deste câncer. Estes métodos permitem a ressecção dos pólipos benignos^{69,70} e coletam material para biopsia de confirmação diagnóstica e determinação do tipo histológico.^{40,68} Atribui-se a ressecção dos pólipos como um importante fator na redução da incidência do câncer colorretal.⁴⁶

Nos Estados Unidos, desde 2001, recomenda-se que pacientes com alto risco de desenvolverem câncer colorretal participem, periodicamente, de exames de rastreamento.⁷¹ No Brasil, não há consenso quanto à implantação de programa de rastreamento; entretanto, a Sociedade Brasileira de Coloproctologia e o Instituto Nacional do Câncer recomendam rastreamento em indivíduos com baixo risco a partir dos 50 anos.⁷² O Quadro 2, adaptado de

Proscurshim e Sobrado⁴⁶, apresenta revisão das recomendações para exames de rastreamento para a população de médio risco, ou seja, indivíduos com 50 anos e mais.

Quadro 2. Testes recomendados para rastreamento de câncer colorretal.

Teste de rastreamento	Intervalo recomendado para população de risco médio	Sensibilidade para diagnóstico de câncer colorretal de teste único
Colonoscopia	1 vez a cada 10 anos	95%
Teste de sangue oculto nas fezes	Anual ou bianual	13-50% (para teste padrão guaiaco) 60-85% para teste imunoquímico)
Retossigmoidoscopia flexível	1 vez a cada 5 anos	> 95% (cólon distal)
Exame de enema baritado	1 vez a cada 5 anos	85,0%
Colonografia tomográfica	1 vez a cada 5 anos	> 90%
Pesquisa de DNA nas fezes	1 vez a cada 3 anos	80%

Fonte: Proscurshim e Sobrado.⁴⁶

O tratamento, com exceção a raras condições clínicas, independente do estágio clínico, inicia-se pela cirurgia, que pode ser de intenção curativa ou de caráter paliativo, visando melhorar a qualidade de vida do paciente.^{40,68,69} Quando não há invasão de órgãos ou estruturas adjacentes, o tipo de cirurgia curativa dependerá da localização do tumor, que objetiva remover o segmento acometido, em conjunto com a máxima drenagem loco-regional. Além da cirurgia curativa de retirada do adenocarcinoma do reto, há preocupação na preservação do esfíncter anal, que depende de diversas características do tumor, como por exemplo, sua localização.³²

1.6. SOBREVIDA

Para o câncer de cólon, em pacientes com linfonodos negativos e com idade avançada podem ter 97% de sobrevida, em cinco anos somente, com cirurgia e a quimioterapia adjuvante não é recomendada neste grupo. Ademais, o efeito tóxico da quimioterapia pode gerar uma piora na qualidade de vida destes pacientes. Entre os pacientes com linfonodos positivos, em que a sobrevida é pior, a quimioterapia adjuvante é utilizada.⁶⁹ No caso do câncer retal, a

radioterapia tem papel curativo fundamental, com quimioterapia adjuvante, uma vez que esta tem objetivo de potencializar a irradiação, principalmente no combate de recidiva local dos tumores de alto risco.^{40,68}

Os fatores prognósticos dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal são relacionados às características clínicas, anatomopatológicas e biomoleculares do tumor. Apesar de pacientes jovens apresentarem tumores mais agressivos, verifica-se que idosos têm pior prognóstico.^{40,73} Pacientes que apresentam sintomas, como quadro de obstrução ou perfuração intestinal, têm pior prognóstico em comparação aos assintomáticos.^{40,74} Quando o tempo das queixas são superiores a seis meses, o prognóstico é melhor quando comparado aos sintomáticos com menos de seis meses. Esta questão está relacionada à velocidade do crescimento tumoral.^{40,75} O sangramento não é considerado um prognóstico ruim, pois pode favorecer diagnóstico e tratamento precoces.^{40,68}

O estágio é outro fator prognóstico importante. Pacientes sem linfonodos comprometidos têm taxas de sobrevida em cinco anos que variam de 63% a 97% e, na presença de comprometimento, esta variação é de 38% a 74%.^{40,68,76} A presença de órgãos adjacentes comprometidos aumenta o risco de óbito e, no caso de metástase, há queda acentuada na taxa de sobrevida. Há melhor prognóstico em tumores bem diferenciados, existindo, inclusive, relação com o grau de invasão vascular sanguínea e linfática e risco de disseminação linfodonal. As invasões vasculares sanguíneas e linfáticas são variáveis independentes de valor prognóstico, mesmo quando ajustadas por outros cofatores.^{40,75}

A presença de alguns marcadores biomoleculares pode indicar um pior prognóstico. Dentre os principais, citam-se a presença de tumores aneuplóides, os valores aumentados de CEA e as mutações do gene p53.⁴⁰

Estudos apontam que a sobrevida média global, em cinco anos, encontra-se em torno de 55% nos países de maior renda e 40% nos países de menor renda, provavelmente refletindo um pior acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento nestas regiões.⁷⁷

Segundo um estudo que utilizou dados de 101 Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), de 31 países, dos cinco continentes, no período de 1990-94, com seguimento até 1999, a taxa de sobrevida relativa, após cinco anos do diagnóstico, padronizada por idade, variou de 22,5% a 59,5% entre homens e de 22,6 a 62,0% em mulheres. Os dados dos RCBP de Campinas e Goiânia representaram o Brasil neste estudo; entretanto, somente para Goiânia foi estimada a taxa de sobrevida para câncer colorretal, sendo 47,3% em homens e 43,5% em mulheres. Ressalta-se que, apesar das estimativas serem para todos os continentes, houve uma baixa participação dos RCBP de países de menor renda.⁷⁷

O estudo Concord 3, que incluiu dados de 296 e 294 RCBP, para cólon e reto, respectivamente, de 71 países, no período de 2010 a 2014, evidenciou variações geográficas quanto à sobrevida para estas localizações. Para cólon, a maior sobrevida foi superior a 70% em Israel, na Coreia e na Austrália. Sobrevida inferior a 50% foi verificada no Equador, na Tailândia, na Rússia e na Índia. Para reto, a maior sobrevida (>70%) foi descrita na Coreia e na Austrália e a menor sobrevida (50-59%) descrita em 18 países de diferentes regiões do mundo. No Brasil, a partir de dados de 6 registros, a sobrevida relativa foi de 38,35% para cólon e de 42,45% para reto.⁷⁸

Dados do RCBP da Coreia, de 1993 a 2010, apontaram um aumento na sobrevida relativa de 5 anos, em ambos os sexos. Em homens, a sobrevida relativa no 1993-1995 era de 54,8%, chegando a 74,5% em 2006-2010 e, em mulheres, era 54,2% (1993-1995) chegando a 69,9% (2006-2010). Os autores atribuíram estes achados ao diagnóstico precoce e à melhoria no tratamento.⁷⁹ Entretanto, no estudo realizado com dados do RCBP na Alemanha, com casos diagnosticados entre 1997-2006, estimou-se sobrevida relativa de 5 anos maior entre mulheres

(64,5%) do que em homens (61,9%). Essas diferenças mantiveram-se significativas mesmo quando ajustada por idade e estágio.⁸⁰

As estimativas de sobrevida relativa de 5 anos com dados dos RCBP da Austrália, Canadá, Dinamarca, Noruega, Suécia e Reino Unido, de 1995-2007, apontaram aumento da sobrevida quando analisadas três coortes segundo ano de diagnóstico (1995-99, 2000-02 e 2005-07). As taxas observadas para ambos os sexos, na coorte de 2005-2007, foram maiores na Austrália (65,9%) e menor no Reino Unido (53,6%).⁸¹ Para os autores, essas diferenças foram atribuídas aos diferentes estádios da doença no momento do diagnóstico e pelo diagnóstico tardio, devido ao desconhecimento dos sintomas ou pouco rigor nos testes de diagnósticos. Para as diferenças observadas nos países segundo o estágio da doença, estas poderiam ser explicadas pelo acesso desigual ao tratamento.^{81,82}

Na Europa, utilizando dados de 107 RCBP, a estimativa média de sobrevida relativa de 5 anos foi de 57,0% (56,8-57,3) para câncer de cólon e não houve diferenças entre sexos, com diferenças de sobrevida segundo o país de residência, atribuídas às diferenças de acesso aos serviços de saúde.⁸³

1.7. DESIGUALDADES SOCIAIS E ECONÔMICAS EM CÂNCER

As doenças crônicas não transmissíveis (doenças cardiovasculares, câncer, doença respiratória crônica e diabetes) possuem em comum quatro fatores de risco: alimentação inadequada, inatividade física, tabagismo e consumo abusivo de álcool. O monitoramento contínuo dos indicadores relacionados a esses fatores evidencia diferenças segundo sexo, faixa etária, escolaridade, renda e região de residência.⁸⁴⁻⁹¹ O acesso aos serviços de saúde também apresenta diferenças segundo essas características.^{86,92}

As desigualdades em saúde, que são reflexos das desigualdades sociais, são mais evidentes entre os indivíduos mais desfavorecidos economicamente, apesar de ocorrer em toda

a sociedade.^{93,94} E, devido a relação direta dos fatores de risco e nível socioeconômico, diversos autores estudaram a relação dos indicadores socioeconômicos e câncer, como verificado na Escócia,⁹⁵ Estados Unidos,⁹⁶ Alemanha,⁹⁷ Inglaterra.⁹⁸ Estes e outros estudos^{43,50,80-83,99,100} evidenciaram associação direta dos desfechos negativos (pior sobrevida e mortalidade) em localidades que apresentam piores resultados para indicadores socioeconômicos.

Em populações com piores condições de renda, são descritas maiores proporções de diagnóstico tardio, dificuldades no acesso ao diagnóstico e tratamento adequado, piores prognósticos, menor sobrevida após o diagnóstico de câncer, e consequente maior risco de óbito pela doença.^{93,101}

No Brasil, foram descritas associação entre mortalidade por câncer e indicadores socioeconômicos, como analfabetismo, Gini, renda e esperança de vida.^{99,102} Essas diferenças foram observadas em estudos com diversos agregados geográficos, como, por exemplo, achados para câncer de mama no Estado de São Paulo¹⁰³ e de boca e orofaringe no município de São Paulo.¹⁰⁴

Para o câncer colorretal, estudos de incidência, mortalidade e sobrevida evidenciaram associação de indicadores socioeconômicos com os desfechos estudados.^{23,105-109} Na incidência, o impacto das condições socioeconômicas é descrito pela relação do aumento da renda e acesso à alimentação inadequada, principal fator de risco para o câncer colorretal.^{105,110,111} Quanto à sobrevida e à mortalidade, esta relação é explicada pela associação das condições socioeconômicas e o acesso aos serviços de saúde, seja para detecção precoce ou para tratamento oportuno.^{94,111-115}

1.8. JUSTIFICATIVA

O câncer colorretal está entre os cânceres mais incidentes do mundo. Além disso, a mortalidade e a incidência apresentam diferenças quanto à tendência, segundo o nível de desenvolvimento do país.

O Brasil apresenta diferenças socioeconômicas marcantes segundo Unidades Federativas e Regiões, além dos diferentes estágios de consolidação do Sistema de Informação sobre Mortalidade, sendo relevante o estudo da mortalidade no país ajustado por indicadores de qualidade e socioeconômicos.

No município de São Paulo, o câncer colorretal é o terceiro mais frequente em homens e o quarto entre mulheres, e apresenta altos coeficientes de incidência de câncer de cólon e reto,¹⁸ sendo similares a países desenvolvidos.⁹ No município, encontra-se um dos Registros de Câncer de Base Populacional mais atualizados do país, possibilitando avaliar as tendências atuais da incidência, assim como da mortalidade, contribuindo na descrição do comportamento da doença.

2. OBJETIVO

GERAL:

Estudar as desigualdades na incidência e mortalidade do câncer colorretal no município de São Paulo e na mortalidade no Brasil.

ESPECÍFICOS:

Manuscrito 1:

- 2.1. Comparar duas técnicas de correção de incidência devido à idade ignorada na base de dados do RCBP-SP.

Manuscrito 2:

- 2.2. Descrever as taxas de mortalidade (1996-2012) por câncer de colorretal no Brasil, segundo sexo e Unidades da Federação;
- 2.3. Analisar a tendência das taxas de mortalidade (1996-2012) por câncer de colorretal no Brasil, segundo sexo e Unidades da Federação, ajustados por indicadores socioeconômicos e de mortalidade por causa mal definida.

Manuscrito 3:

- 2.4. Descrever as taxas de incidência e mortalidade por câncer colorretal no município de São Paulo, segundo sexo e faixa etária;
- 2.5. Analisar a tendência das taxas de incidência e mortalidade por câncer colorretal no município de São Paulo, segundo sexo e faixa etária;
- 2.6. Analisar a tendência das taxas de incidência e mortalidade por câncer colorretal no município de São Paulo, segundo os efeitos da idade, período e coorte.

3. MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo ecológico, que analisou dados de agregados populacionais.¹¹⁶

3.2. FONTE DE DADOS

3.2.1. Incidência

Os dados de casos novos foram disponibilizados pelo Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo (RCBP-SP). O RCBP-SP foi oficialmente implantado em 1969 e é integrado ao Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. O Registro mantém convênio com a Prefeitura do Município de São Paulo / Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo.¹⁸

Os dados do RCBP-SP são coletados de forma ativa e passiva, incluindo hospitais, clínicas, serviços de verificação de óbito, laboratórios de anatomia patológica e Registros de Câncer de Base Hospitalar. Os dados provenientes dos Registros de Câncer de Base Hospitalar são fornecidos pela Fundação Onconcentro de São Paulo (FOSP).¹⁸

3.2.2. Mortalidade

Foram utilizados dados de mortalidade no Brasil, coletados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, disponibilizados pelo Departamento de Informática do SUS (Datasus), em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10>. Os óbitos ocorridos no município de São Paulo foram oriundos do Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade, disponível em:

<http://tabnet.saude.prefeitura.sp.gov.br/cgi/deftohtm3.exe?secretarias/saude/TABNET/SIM/obito.def>.

3.2.3. População

Os dados de população, utilizados para calcular as taxas, os dados dos censos e as estimativas intercensitárias, para 1º de julho, são oriundas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estes dados são disponibilizados pelo Datasus, em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206&id=6942&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/pop>.

3.2.4. Indicadores socioeconômicos e de qualidade de dados

Foram utilizados os indicadores descritos abaixo, extraídos do Datasus, disponíveis em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206>. seguintes indicadores:

- a) Taxa de mortalidade por causas mal definidas (códigos R00-R99)¹¹⁷, por 100 mil habitantes¹¹⁸;
- b) Produto Interno Bruto *per capita*: indica o valor médio agregado por indivíduo, em moeda corrente e a preços de mercado, dos bens e serviços finais produzidos¹¹⁸;
- c) Coeficiente de Gini: expressa as desigualdades na distribuição de renda *per capita* entre os indivíduos. O índice varia de 0, quando não há desigualdade, a 1, valor máximo de desigualdade.¹¹⁸

3.3. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

3.3.1. Taxas brutas e padronizadas

As taxas brutas de mortalidade foram calculadas, anualmente, por sexo, dividindo-se o número de óbitos por câncer colorretal, pela população de 1º de julho de cada unidade geográfica analisada, multiplicando-se esse quociente por 100.000.¹¹⁹

As taxas padronizadas de incidência e mortalidade foram padronizadas pelo método direto. Esta técnica é utilizada quando o objetivo é comparar as taxas de localidades ou períodos que apresentem estruturas etárias diferentes.^{116,119} Para a padronização, utilizou-se, como população padrão, a população mundial de Segi¹²⁰, revisada por Doll e Smith.¹²¹

No Manuscrito 1, utilizou-se as taxas padronizadas de incidência para sexo, faixas etárias (<50 anos e 50 anos e mais) e total. No Manuscrito 2, foram descritas e analisadas as taxas brutas e padronizadas, sexo e agregados geográficos (Unidades Federativas e Distrito Federal, Regiões e Brasil). No Manuscrito 3, as taxas padronizadas de incidência e mortalidade foram apresentadas segundo sexo e por faixa etária (<29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70 anos e mais).

3.3.2. Razão das taxas

Para comparar as taxas segundo as características estudadas, foram calculadas as razões das taxas e respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%) com nível de significância de 95% para comparar as taxas de mortalidade e de incidência. Razões de taxas com valores iguais ou próximos a 1 e intervalos de confiança que incluem o valor 1 (sem significância estatística) foram consideradas sem diferença estatística.¹¹⁶

3.3.3. Análise de tendências das taxas de incidência e mortalidade

a) Modelos de Regressão linear simples e múltiplo

Para a análise de tendência de mortalidade (Manuscrito 2), a taxa de mortalidade padronizada por câncer colorretal foi a variável dependente e o ano centralizado (ano-2004) a variável independente.

Inicialmente, para a escolha da função polinomial, foram feitos gráficos de dispersão entre as taxas de mortalidade e o ano centralizado. Para verificar presença de colinearidade perfeita (Coeficiente de Correlação $>0,95$), foi construída a matriz de correlação. Após a análise de regressão, foi feita a análise de resíduos para verificar a suposição de homocedasticidade.¹²² Todos os modelos de regressão foram lineares. O modelo de regressão linear simples foi definido como Modelo 1:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1$$

Após essa etapa, foram realizadas as análises de regressão linear múltipla, em que a tendência da mortalidade por câncer colorretal foi ajustada por indicadores de qualidade e socioeconômicos, para cada um dos agregados geográficos estudados.

b) Modelo Joinpoint

A mudança percentual anual média (AAPC, da sigla em inglês *average annual percent change*) foi utilizada para descrever as tendências. Este tipo de regressão analisa pontos de junção. Os melhores pontos de ajuste (“*joinpoints*”) representam os momentos em que a taxa muda significativamente (aumento ou diminuição). No modelo final, cada ponto de junção (se houver) informa uma mudança estatisticamente significativa na tendência. A porcentagem anual de variação é calculada para essas tendências por meio de modelos lineares generalizados

assumindo uma distribuição de Poisson. A percentagem anual de alterações é testada para determinar se é diferente da hipótese nula que a variação percentual anual é 0%.¹²³

c) Modelo Idade-Período-Coorte

A tendência temporal de uma taxa é uma relevante fonte de evidência de uma dada doença. Contudo, a tendência pode ser influenciada pelos efeitos do período (data do diagnóstico da doença ou óbito), da idade e da coorte de nascimento, além de uma variação aleatória.¹²⁴⁻¹²⁶

O efeito da idade reflete as diferenças na suscetibilidade da doença entre os diferentes grupos etários e é um importante fator de risco em grande parte das doenças. Como o caso do aumento do risco de adoecimento entre pessoas mais velhas.¹²⁴⁻¹²⁶

O efeito do período reflete os fatores que afetam todos os grupos etários, simultaneamente, em um dado período de tempo, por exemplo, devido a um programa de rastreamento, novas técnicas diagnósticas, ou mesmo na melhoria no processo de coleta de dados.¹²⁴⁻¹²⁶

O efeito da coorte de nascimento reflete os fatores que podem impactar nas diferentes gerações. Esses efeitos não estão limitados apenas às exposições relacionadas ao nascimento, mas incluem exposições que primeiramente afetam uma coorte e não, necessariamente, uma população inteira.¹²⁴⁻¹²⁶

O modelo idade-período-coorte avalia estes efeitos simultaneamente. Entretanto, este modelo apresenta a impossibilidade de desagregá-los completamente, pois só é possível derivar um terceiro efeito, se dois deles forem conhecidos, ou seja, esses efeitos são linearmente dependentes. Esta limitação é chamada de problema de identificação.^{127,128} Para contornar essa limitação e estimar os parâmetros dos mesmos, utilizou-se o método proposto por Holford, que são as funções estimáveis: desvios, curvaturas e derivação (*drift*).^{128,129}

Para estimar o modelo idade-período-coorte, a faixa etária foi agrupada em intervalos de cinco anos (iniciando em 30 a 34 anos e finalizando em 75 anos e mais) totalizando 10 grupos etários; e os períodos em três intervalos de cinco anos (1999-2003, 2004-2008 e 2009-2013). As coortes de nascimento foram estimadas pela diferença entre o período e faixa etária, iniciando em 1924 e finalizando em 1979, com um total de 12 coortes. Os efeitos da idade, período e coorte de nascimento foram estimados pelo modelo de regressão de Poisson. Esses efeitos atuam de maneira multiplicativa sobre a taxa, onde o logaritmo do valor esperado da taxa é uma função linear do efeito da idade, do período e da coorte:^{124,125,127-129}

$$[\log \lambda (a, p) = \alpha_a + \beta_p + \gamma_c]$$

onde λ refere-se à fórmula de taxa e α_a , β_p , γ_c são as funções de idade (a), período (p) e coorte de nascimento (c). A coorte de referência foi o valor médio em relação ao número de casos, devido a estabilidade das coortes centrais. O ajuste dos modelos foi verificado por meio *deviance*, em que melhor modelo foi o que apresentou a menor *deviance*, valor de $p < 0,05$. A medida de associação gerada pelo modelo idade-período-coorte foi o risco relativo (RR) e os respectivos IC95%, sendo RR=1 a coorte de referência.

3.3.4. Correção de dados faltantes

Para comparar as técnicas de correção, foi utilizada a base de câncer do trato urinário. A partir da base 0 (base completa) foram simuladas seis bases com 5%, 10%, 20%, 30%, 40% e 50% de dados ignorados para a idade, pela distribuição binomial. Após o preparo das bases com dados faltantes, foram aplicadas duas técnicas de correção. Para compará-las foram calculadas as razões das taxas. As técnicas utilizadas são descritas a seguir.

a) Fator de correção

O fator de correção, que foi proposto por Bray e Ferlay, é utilizado na publicação *Cancer Incidence in Five Continents*^{130,131}, com intuito de corrigir as taxas de incidência devido à idade ignorada. O fator de correção é o resultado da razão do número total de casos dividido pelo número de casos com idade conhecida, para mesma topografia e sexo. A taxa padronizada corrigida é o produto do fator de correção aplicada à taxa de incidência padronizada.

b) Imputação múltipla

A imputação de dados é uma técnica utilizada para prever um dado faltante e possibilitar a análise de todos os indivíduos incluídos no estudo. Inicialmente, a imputação substituíam os dados faltantes pela média, pela mediana, por interpolação ou até por regressão linear. Contudo, incertezas associadas à imputação devem ser levadas em conta para que os dados completos sejam válidos, uma vez que os valores imputados não são valores reais. Assim, para contornar este problema, foi desenvolvida a técnica de Imputação Múltipla (IM).^{132,133}

Para cada uma das seis bases simuladas, foram obtidos 100 bancos (m) com dados completos por meio da aplicação da imputação múltipla. A opção por gerar 100 bancos se deu pela melhoria da precisão dos valores estimados.¹³⁴

Neste trabalho, assumiu-se que as perdas ocorreram ao acaso (MAR – *missing at random*). Para estimar as idades faltantes foi utilizado o método *Predictive Mean Matching* (PMM), útil para variáveis de naturezas diferentes. O PMM é uma abordagem de imputação semi-paramétrica, em que, para cada valor ausente, ele preenche um valor aleatório entre os valores observados. Este método garante que os valores imputados sejam plausíveis.¹³⁵⁻¹³⁷

As variáveis incluídas no modelo preditivo para imputação foram as disponíveis no banco do RCBP, com excelente completude e relacionadas aos dados faltantes: sexo e topografia (relacionadas ao indivíduo); ano e fonte notificadora (momento do diagnóstico). Para

combinar os 100 bancos (m) obtidos foi aplicada a regra de Rubin, que é a média das estimativas realizadas para cada indivíduo e pode ser utilizada independentemente do método de imputação.^{138,139}

3.4. SOFTWARES UTILIZADOS

O banco de dados do Registro de Câncer de Base Populacional é digitado em programa próprio. Os cálculos das taxas brutas e padronizadas e a razão das taxas de incidência foram realizadas utilizando a biblioteca *EpiTools* 0.5-9; as análises e os gráficos do modelo idade-período-coorte foram realizadas utilizando biblioteca *Epi* 1.1.18; a imputação múltipla foi realizada a biblioteca MICE, ambos no programa R versão 3.4.2. O Excel foi utilizado nos gráficos e na aplicação do fator de correção. O *Tabwin* foi utilizado para fazer os mapas. As análises de tendência linear foram realizadas no *Stata* 11. O AAPC foi calculado utilizando o *Joinpoint Regress Program*.

3.5. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi submetido ao Comitê Técnico Assessor do RCBP-SP e após aprovação (Anexo 2), foi submetido a análise da Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (CEP/FSP/USP). Em 19 de junho de 2015, o CEP/FSP/USP emitiu parecer favorável para execução deste trabalho (Anexo 3). Ressalta-se que este estudo utilizou dados secundários, não envolvendo entrevistas, questionários ou outro tipo de relacionamento com seres humanos, e não foram identificados quaisquer sujeitos. Além disso, todos os preceitos éticos conforme resolução 466 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde foram respeitados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. MANUSCRITO 1

Artigo submetido e aceito pelo Cadernos de Saúde Pública (Anexo 4)

Simulação e comparação de técnicas de correção de dados incompletos de idade para o cálculo de taxas de incidência

Título resumido: Correção de dados incompletos em taxas de incidência

Max Moura de Oliveira^{1,2}

Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre³

Luana Fiengo Tanaka¹

Maria Paula Curado²

¹Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

²Centro Internacional de Pesquisa, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo-SP, Brasil

³Professora Titular do Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

Autor correspondente:

Max Moura de Oliveira

E-mail: max.moura@usp.br

Resumo

O objetivo foi comparar duas técnicas para estimar idade em bancos de dados com registros incompletos e analisar sua aplicação no cálculo da incidência de câncer. Utilizou-se a base de dados do Registro de Câncer de Base Populacional do Município de São Paulo, contendo casos diagnosticados por câncer do trato urinário, entre 1997 e 2013. Foram aplicadas duas técnicas para estimativa de idade: fator de correção e imputação múltipla. Foram simuladas, usando a distribuição binomial, seis bases de dados com diferentes proporções de dados incompletos para idade de 5 até 50%. A Razão entre as incidências foi calculada tendo como referência a base completa, cuja incidência padronizada foi 11,83/100.000; as demais incidências nas bases com 5% ou mais de dados incompletos para idade apresentaram-se subestimadas. Ao aplicar o fator de correção, as taxas corrigidas não apresentaram diferenças em comparação com as padronizadas, entretanto esta técnica não permite corrigir taxas específicas. A imputação múltipla foi útil na correção das taxas padronizadas e específicas em bancos com até 30% de dados incompletos, entretanto, as taxas específicas para indivíduos com menos de 50 anos apresentaram-se subestimadas. Bases com 05% ou mais de dados incompletos necessitam de aplicação de correção. A imputação múltipla, apesar de complexa em sua execução, mostrou-se superior ao fator de correção. Todavia, deve ser utilizada com parcimônia, pois taxas específicas por idade podem manter-se subestimadas.

Introdução

Os sistemas de informação em saúde (SIS) fornecem dados para gestão, planejamento e estudos epidemiológicos e os indicadores mais utilizados são as taxas padronizadas e específicas por idade¹⁻³. Apesar da melhoria da qualidade dos dados³, os SIS ainda apresentam dados incompletos (*missing data*)⁴⁻⁶. Técnicas como o *linkage* trazem ganho na completude das bases de dados utilizando outras fontes, porém é dependente da qualidade do SIS utilizado⁷⁻⁸.

Em bases com dados incompletos, recomenda-se a aplicação de correção para subestimativas. O fator de correção é uma técnica, de simples aplicação, que consiste na correção da taxa padronizada, pelo percentual de dados ausentes⁹.

Outra técnica de correção é a imputação de dados. A imputação era única e substituía os dados faltantes pela média, mediana, interpolação ou regressão linear. Posteriormente, surgiram as técnicas de imputação múltipla, para corrigir incertezas associadas à imputação única, pois consideram características do próprio indivíduo ao qual terá o dado atribuído^{4,7,11}.

Dentre os SIS, os registros de câncer de base populacional (RCBP) fornecem dados sobre a incidência do câncer¹⁰, com possibilidade de comparação entre localidades ou anos diferentes.

Para tal, a taxa é padronizada pela idade. Assim, se esta variável apresentar dados incompletos, as taxas estarão subestimadas¹¹. Neste estudo, bases com diferentes percentuais de dados incompletos de idade foram simuladas para comparar duas técnicas de correção da incidência.

Método

Utilizou-se dados do RCBP do Município de São Paulo, contendo 22.859 casos incidentes de câncer do trato urinário (C64-C68), no período de 1997 a 2013. A base que não apresentava dados faltantes para a idade, foi denominada base zero (0). A partir da base 0, foram simuladas seis bases com diferentes percentuais de perdas para a variável idade: base 1 (5%), 2 (10%), 3 (20%), 4 (30%), 5 (40%) e 6 (50%). Os dados faltantes foram gerados assumindo distribuição binomial, pelo comando *rbinom(n, size, prob)*, do software R.

Foram calculadas as taxas de incidência específicas por idade (<50 anos e ≥50 anos) e taxas de incidência padronizada (TIP). A padronização das taxas foi pelo método direto, utilizando como população-padrão onde são estimados os casos esperados numa determinada população, neste caso, a população mundial⁹⁻¹².

Para a correção, comparou-se duas estratégias. A primeira, foi a aplicação de um **fator de correção** proposto por Bray e Ferlay e utilizado na publicação *Cancer Incidence in Five Continents*⁹. Este fator de correção (FC) é obtido pelo resultado da razão do número total de casos dividido pelo número de casos com idade conhecida, para mesma topografia e sexo. Ou seja:

Taxa Padronizada Corrigida

$$= \text{Taxa de Incidência Padronizada} * \text{Fator de Correção}$$

A segunda técnica utilizada foi a **imputação múltipla**. Esta foi proposta por Rubin, nos anos 70, com intuito de solucionar o problema da não-resposta em pesquisas^{4,10}.

Para cada uma das seis bases, foram, inicialmente, obtidos 100 bancos (m) com dados completos por meio da aplicação da imputação múltipla, assumiu-se as perdas ao acaso (MAR – *missing at random*) e foi utilizado o método *Predictive Mean Matching* (PMM) para estimar as idades faltantes. As variáveis incluídas no modelo preditivo para imputação foram as disponíveis no banco do RCBP, com excelente completude e relacionadas aos dados faltantes: sexo e topografia (relacionadas ao indivíduo); ano e fonte notificadora (momento do diagnóstico).

Para combinar os *m* bancos obtidos foi aplicada a regra de Rubin, que é a média das estimativas realizadas para cada indivíduo e pode ser utilizada independentemente do método de imputação^{5,10}. Para a realização das imputações, seguiu-se as seguintes instruções do R:

```
library(mice)
data <- read_excel("F:/inputTU29jan18/bancos_imp/tuinput.xlsx")
summary(data)
md.pattern(data)
meth[c("variáveis a imputar")]="pmm"
imputedidade = mice(data, method=meth, predictorMatrix=predM, m=100, mech="MAR")
bancoimput <- complete(imputedidade)
```

Foram calculadas as TIP e as Razões das Taxas de Incidência (*Standardized Incidence Ratios* [SIR]) e os intervalos de confiança de 95%, pelo comando `rateratio.wald(c(casos referência, casos, população referência, população))`. A base 0 foi utilizada como referência. As taxas e das SIR foram calculadas no pacote *epitools* 3.4.3. e a imputação múltipla no pacote MICE (*Multivariate Imputation by Chained Equations*), ambos no software R.

Resultados

Na Figura 1 são apresentados os percentuais de perda e as idades aleatorizadas segundo cada base, evidenciando uma distribuição aleatória destas perdas. A taxa média de incidência padronizada oriunda da base completa (0) foi de 11,83 por 100.000 habitantes. As taxas calculadas com dados provenientes de bases com 5% ou mais de dados faltantes mostraram-se estatisticamente subestimadas em todos os anos estudados. As razões das taxas foram significativamente menores que 1. Houve aumento da subestimativa de acordo com o percentual de dados incompletos (Tabela 1, Figura 2A).

O fator de correção aplicado nas bases com os diferentes percentuais de dados faltantes foi útil para corrigir as subestimativas. As razões das taxas foram iguais a 1, ou seja, não apresentaram diferenças significativas (Figura 2B, Tabela 1).

As TIP calculadas utilizando as bases com 5% a 20% de dados faltantes corrigidas com imputação múltipla não apresentaram diferenças significativas (razões das taxas igual a 1). Quando houve diferenças, estas foram menores que 5% de superestimação (Figura 2C, Tabela 1).

Ao calcular as taxas de incidência específicas por idade com bases incompletas, estas se mantiveram subestimadas. A técnica de imputação múltipla permitiu corrigir a taxa específica por idade, porém, gerou subestimativa na faixa etária mais jovem (até 50 anos) (Tabela 1).

Discussão

A taxa de incidência padronizada permite comparar a incidência entre diferentes populações. Estudar a subestimativa das taxas devido à idade faltante é relevante, pois é a característica mais utilizada nas padronizações de taxas, devido a diferenças nas estruturas etárias de áreas geográficas distintas^{9,11}.

A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) aponta a necessidade de corrigir taxas com $\geq 10\%$ de dados faltantes⁹. Apesar de bastante comum, a restrição das análises com os dados completos⁴⁻⁵ não é a mais adequada. Neste estudo, bases com mais de 5% de dados faltantes resultaram taxas subestimadas.

As duas técnicas utilizadas foram úteis para mitigar a subestimativa das taxas. O fator de correção (FR) proposto e utilizado pela IARC é uma técnica de simples execução. Esta técnica assume que a idade faltante é distribuída aleatoriamente. Ou seja, a probabilidade da idade de um caso seja desconhecida independe da idade do caso. Entretanto, a probabilidade de um caso não ter a idade registrada é maior entre indivíduos mais velhos, pelo aumento do risco de câncer com a idade, por isso, todos os casos registrados devem ser considerados no cálculo, para evitar subestimativas⁹.

Apesar de ambas as técnicas não apresentarem diferenças, o fator de correção é útil apenas quando o interesse é corrigir a taxa de incidência padronizada para todos os indivíduos. A imputação múltipla de dados foi mais adequada ao possibilitar o cálculo das taxas de incidência padronizadas e específicas. Todavia, taxas para indivíduos até 50 anos mantiveram-se subestimadas após imputação, o que pode estar relacionado com o maior risco do câncer entre indivíduos mais velhos⁹. O uso do *Predictive Mean Matching* ocorre quando há interesse em imputar variáveis de naturezas distintas^{10,13}, como dados dos RCBP. A opção por $m=100$ foi pela melhoria na precisão dos valores combinados, resultando em melhores estimativas¹⁴.

A correção da taxa de incidência padronizada utilizando a técnica de imputação múltipla de dados levou em consideração as características tanto dos indivíduos, quanto do momento da notificação, conforme a proposição do método^{4,10}. O ano de diagnóstico foi utilizado devido a melhoria dos dados ao longo dos anos.

Os intervalos de confiança das razões das taxas comparando as taxas do banco completo e os obtidos pela imputação múltipla, evidenciaram superestimava das taxas padronizadas em bases com mais de 30% de dados faltantes. A superestimava foi menor do que a subestimativa das taxas com o mesmo percentual de dados faltantes.

Foi possível identificar diferenças nas estratégias utilizadas, sugerindo que em neoplasias que a incidência aumente com a idade, a imputação múltipla corrige subestimativas. Entretanto, é necessário testar a imputação múltipla em outras neoplasias, pois, para o trato urinário, pacientes de idade intermediária apresentaram incidência subestimadas. Como limitação, os RCBP possuem baixa completude de outras variáveis que poderiam contribuir na precisão dos dados estimados.

Bases de dados com mais de 5% de idade ignorada apresentam taxas de incidência subestimadas. Entretanto, bases com mais de 30% de dados faltantes, as técnicas de correção devem ser utilizadas com cautela. A imputação múltipla permitiu a correção das taxas de incidência padronizadas e das taxas de incidência específicas.

Referências

1. Cintho LMM, Machado RR, Moro CMC. Métodos para avaliação de sistema de informação em Saúde. J Health Inform. 2016;8(2):41-8.
2. Nykänen P, Brender J, Talmon J, de Keizer N, Rigby M, Beuscart-Zephir M-C, et al. Guideline for good evaluation practice in health informatics (GEP-HI). Int J Med Inform. 2011;80(12):815-27.
3. Mello-Jorge MHP, Laurenti R, Gotlieb SLD. Avaliação dos sistemas de informação em saúde no Brasil. Cad Saúde Colet. 2010; 18:7-18.
4. Rubin DB. Multiple imputation after 18+ years. J Am Stat Assoc. 1996;91(434):473-89.
5. Nunes LN, Klück MM, Fachel JMG. Uso da imputação múltipla de dados faltantes: uma simulação utilizando dados epidemiológicos. Cad Saúde Pública. 2009;25:268-78.
6. Nunes LN, Klück MM, Fachel JMG. Comparação de métodos de imputação única e múltipla usando como exemplo um modelo de risco para mortalidade cirúrgica. Rev Bras Epidemiol. 2010;13:596-606.
7. Maia LTS, Souza WV, Mendes ACG. A contribuição do *linkage* entre o SIM e SINASC para a melhoria das informações da mortalidade infantil em cinco cidades brasileiras. Rev Bras Saude Matern Infant. 2015;15(1):57-66.

8. Peres SV, Latorre MRDO, Tanaka LF, Michels FAS, Teixeira MLP, et al. Melhora na qualidade e completitude da base de dados do Registro de Câncer de Base Populacional do município de São Paulo: uso das técnicas de linkage. *Rev Bras Epidemiol.* 2016;19:753-65.
9. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer incidence in five continents, vol. X (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. 2015.
10. Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw.* 2011;45(3).
11. Gordis L. *Epidemiology*. Saunders. Elsevier; 2009.
12. Doll R, Payne P, Waterhouse P. *Cancer Incidence in Five Continents*. Berlin: Springer, 1970.
13. Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A. Imputation of missing values of tumour stage in population-based cancer registration. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:1-13.
14. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med.* 2011;30:377-399.

Figura 1. Histograma dos dados faltantes e dados aleatorizados, segundo bancos de dados. Município de São Paulo-SP, 1997-2013.

Figura 2. Taxa padronizada de câncer do Trato Urinário, segundo bancos de dados. Município de São Paulo-SP, 1997-2013.

A. Dados faltantes

B. Fator de correção

C. Imputação múltipla

tx00: taxa padronizada do banco completo (referência); **tx01 a tx06:** taxa padronizada dos bancos com dados faltantes; **txc01 a txc06:** taxa padronizada corrigida pelo fator de correção; **txi01 a txi06:** taxa padronizada com banco imputados. Dados faltantes dos bancos: 01=5%; 02=10%; 03=20%; 04=30%; 05=40% e 06=50%.

Tabela 1. Taxa de incidência padronizada e específicas por idade, Razões das Taxas (RT), segundo bancos de dados. Município de São Paulo-SP, 1997-2013.

Faixa etária	Base (% de idade incompleta)	Idade incompleta			Fator de correção			Dados imputados		
		Taxa	RT	IC95%	Taxa	RT	IC95%	Taxa	RT	IC95%
Todas as idades	Base completa 00 (00%)	11,83			Referência					
	01 (05%)	11,26	0,95	(0,93;0,97)	11,83	1,00	(0,98;1,01)	11,77	0,99	(0,97;1,01)
	02 (10%)	10,67	0,90	(0,88;0,91)	11,84	1,00	(0,98;1,01)	11,74	0,99	(0,97;1,01)
	03 (20%)	9,47	0,80	(0,78;0,81)	11,82	1,00	(0,98;1,01)	11,88	1,00	(0,98;1,02)
	04 (30%)	8,27	0,70	(0,68;0,71)	11,83	1,00	(0,98;1,01)	11,55	0,98	(0,95;0,99)
	05 (40%)	7,07	0,60	(0,58;0,61)	11,83	1,00	(0,98;1,01)	11,41	0,96	(0,94;0,98)
	06 (50%)	5,89	0,50	(0,48;0,5)	11,85	1,00	(0,98;1,02)	11,94	1,01	(0,99;1,02)
<50 anos	Base completa 00 (00%)	2,25			Referência					
	01 (05%)	2,14	0,96	(0,91;1)	-	-	-	2,16	0,96	(0,92;1,01)
	02 (10%)	2,03	0,91	(0,86;0,95)	-	-	-	2,09	0,93	(0,89;0,99)
	03 (20%)	1,83	0,82	(0,78;0,86)	-	-	-	1,88	0,84	(0,8;0,88)
	04 (30%)	1,57	0,7	(0,67;0,74)	-	-	-	1,73	0,77	(0,74;0,81)
	05 (40%)	1,37	0,61	(0,58;0,65)	-	-	-	1,53	0,68	(0,65;0,72)
	06 (50%)	1,12	0,5	(0,47;0,53)	-	-	-	1,36	0,61	(0,58;0,64)
50 anos e mais	Base completa 00 (00%)	50,13			Referência					
	01 (05%)	47,72	0,95	(0,93;0,97)	-	-	-	50,24	1,00	(0,98;1,02)
	02 (10%)	45,23	0,9	(0,88;0,92)	-	-	-	50,31	1,00	(0,98;1,02)
	03 (20%)	40	0,8	(0,78;0,82)	-	-	-	51,9	1,04	(1,01;1,06)
	04 (30%)	35,04	0,7	(0,68;0,71)	-	-	-	50,82	1,01	(0,99;1,03)
	05 (40%)	29,9	0,6	(0,58;0,61)	-	-	-	50,92	1,02	(1;1,04)
	06 (50%)	24,97	0,5	(0,49;0,51)	-	-	-	54,26	1,08	(1,06;1,1)

4.2. MANUSCRITO 2

Artigo submetido e aceito pela Revista Brasileira de Epidemiologia (Anexo 5).

Artigo Original: Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros

Título em inglês: Disparities in colorectal cancer mortality across Brazilian States

Max Moura de Oliveira^{I,II}, Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre^{III}, Luana Fiengo

Tanaka^{I,IV}, Benedito Mauro Rossi^V, Maria Paula Curado^{II,VI}

^IPrograma de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

^{II}Centro Internacional de Pesquisa, A. C. Camargo Cancer Center – São Paulo (SP), Brasil.

^{III}Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

^{IV}Chair of Epidemiology, Faculty of Sport and Health Sciences, Technical University of Munich - Munich, Germany.

^VHospital Sírio-Libanês – São Paulo (SP), Brasil.

^{VI}International Prevention Research Institute – Écully, France.

Autor correspondente: Max Moura de Oliveira. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. Avenida Doutor Arnaldo, 715, Cerqueira César, CEP: 01246-904, São Paulo, SP, Brasil. E-mail: max.moura@usp.br

Conflito de interesses: nada a declarar – **Fonte de financiamento:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), bolsa de doutorado.

RESUMO:

Objetivo: Analisar a tendência da mortalidade por câncer colorretal, ajustado por indicadores selecionados, segundo sexo, para unidades federativas, regiões e Brasil, no período de 1996 a 2012. **Métodos:** Estudo ecológico de série temporal das taxas de mortalidade por câncer colorretal, feita análise de regressão linear, sendo o ano centralizado a variável independente. Os modelos foram ajustados por indicadores selecionados. **Resultados:** Houve aumento nas taxas de mortalidade padronizadas por câncer colorretal em todos os estados para o sexo masculino e em 21 estados para o sexo feminino. No modelo ajustado por taxa de mortalidade por causas mal definidas, produto interno bruto e coeficiente de Gini, a tendência de aumento foi significativa ($p < 0,05$) no Brasil somente para os homens, com 0,17 óbitos por 100 mil habitantes ao ano (aa). Nos estados do Piauí (0,09 e 0,20 aa), Ceará (0,17 e 0,19 aa) e Rio Grande do Sul (0,61 e 0,42 aa), ocorreu aumento em homens e mulheres, respectivamente; somente em homens nos estados da Paraíba (0,16 aa), no Espírito Santo (0,28 aa), em São Paulo (0,24 aa) e Goiás (0,31 aa); e em mulheres nos estados de Roraima (0,41 aa), do Amapá (0,97 aa), Maranhão (0,10 aa), Sergipe (0,46 aa), Mato Grosso do Sul (0,47 aa) e Distrito Federal (0,69 aa). **Conclusão:** O aumento da taxa de mortalidade por câncer colorretal manteve-se significativo no Brasil somente entre os homens; em sete estados, entre homens; e em nove estados, entre mulheres, independentemente dos indicadores estudados. Essas diferenças podem estar relacionadas ao possível aumento da incidência e ao acesso tardio ao diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Neoplasias colorretais. Mortalidade. Registros de mortalidade. Distribuição temporal. Iniquidade social. Tendências.

ABSTRACT:

Objective: To analyze the trend of colorectal cancer mortality adjusted for selected indicators, according to sex, by Brazilian federative units and regions, and countrywide from 1996 to 2012.

Methods: This is a time series study on colorectal cancer mortality rates, using linear regression analysis, in which the independent variable was the centered year. Models were adjusted for selected indicators.

Results: There was an increase in standardized colorectal cancer mortality rates for males in all states and for females in 21 states. In the model adjusted for mortality rate from ill-defined causes, for gross domestic product, and for Gini coefficient, the upward trend remained statistically significant ($p < 0.05$) countrywide only for men, with 0.17 deaths per 100 thousand inhabitants per year (py). In the States of Piauí (0.09 and 0.20 py), Ceará (0.17 and 0.19 py) and Rio Grande do Sul (0.61 and 0.42 py), there was an increase for both men and women, respectively; only among men in the States of Paraíba (0.16 py), Espírito Santo (0.28 py), São Paulo (0.24 py) and Goiás (0.31 py); and among women in Roraima (0.41 py), Amapá (0.97 P/Y), Maranhão (0.10 py), Sergipe (0.46 P/Y), Mato Grosso do Sul (0.47 py), and the Federal District (0.69 py). **Conclusion:** The increase in colorectal cancer mortality remained significant when assessing Brazil as a whole only among men; in seven States among men, and in nine States among women, regardless of the studied indicators. These differences could be related to the possible increase in incidence and to late access to diagnosis and treatment.

Keywords: Colorectal neoplasms. Mortality. Mortality registries. Temporal distribution. Social inequity. Trends.

Introdução

No mundo, em 2012, o câncer colorretal apresentou taxas de incidência padronizadas de 17,2 por 100 mil e tendência crescente das mesmas, principalmente, em países desenvolvidos e nas áreas urbanas dos países em desenvolvimento. Já as taxas de mortalidade padronizadas foram de 8,3 por 100 mil. Ocuparam, quando consideradas as localizações das neoplasias, a 5^o e 4^o posição de importância na incidência e mortalidade, respectivamente, sendo as taxas maiores no sexo masculino.¹

Além das diferenças entre os países, foram observadas variações entre as taxas dentro de cada país. Nos Estados Unidos, foram descritas disparidades entre grupos populacionais, sendo a incidência de câncer colorretal 23% maior entre homens negros e 22% maior em mulheres negras, comparada a homens e mulheres brancas, respectivamente.² Jemal e colaboradores³ apontaram disparidades nas taxas de mortalidade em estados do sul dos Estados Unidos. Essas diferenças foram atribuídas às desigualdades raciais/étnicas, socioeconômicas e geográficas e refletiram no acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento oportunos.^{2,3} Na China, constataram-se tendências distintas das taxas de mortalidade por este câncer nas áreas urbanas e rurais.⁴

As diferenças geográficas dessas taxas podem estar relacionadas às características socioeconômicas. Para incidência, há associação com as prevalências do consumo de alimentos não saudáveis, obesidade, tabagismo, entre outros.⁵ Para mortalidade, parece decorrer da desigualdade no acesso aos serviços de saúde, dificultando diagnóstico precoce e tratamento oportuno.⁶⁻⁸ Uma vez que no Brasil há evidências dessas disparidades entre os estados,^{9,10} o objetivo foi analisar a tendência de mortalidade por câncer colorretal, ajustada por indicadores selecionados, segundo sexo, para Unidades Federativas, Regiões e Brasil, no período de 1996 a 2012.

Métodos

Trata-se de um estudo ecológico, cujas unidades de análise foram as Unidades da Federação, Regiões e Brasil, para o período de 1996 a 2012, em que foram analisadas as taxas de mortalidade de câncer colorretal (neoplasia maligna do cólon - C18, junção retossigmoide - C19, e do reto - C20, pela décima revisão da Classificação Internacional de Doenças – CID-10).¹¹

Os dados foram obtidos no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), disponibilizados publicamente no sítio eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde, de forma agregada, sem a identificação dos indivíduos e sem qualquer prejuízo para eles, conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

Foi calculada a mortalidade proporcional (MP) do câncer colorretal, dividindo-se os óbitos por câncer colorretal pelo total de óbitos por câncer (capítulo II da CID-10),¹¹ para verificar mudanças no posto dessa localização em relação a todos os cânceres.

Foram calculadas as taxas de mortalidade brutas e padronizadas por câncer colorretal, por 100 mil habitantes, por local de residência, segundo sexo, para Unidades da Federação, Regiões e Brasil. Para o denominador foram utilizadas as populações disponibilizadas no DATASUS. Para a padronização, utilizou-se a população mundial proposta por Segi, revisada por Doll e Smith.¹² As taxas de mortalidade padronizadas foram comparadas considerando a diferença percentual entre 2012 e 1996.

Na análise de tendência, considerou-se a taxa de mortalidade padronizada por câncer colorretal como variável dependente, e o ano centralizado (ano-2004) a variável independente. A escolha da função polinomial se deu pelos gráficos de dispersão entre as taxas de mortalidade e os anos de estudo. Para verificar presença de colinearidade perfeita (Coeficiente de Correlação

>0,95), foi construída a matriz de correlação. Após a análise de regressão, foi feita a análise de resíduos para verificar a suposição de homocedasticidade.

O modelo de regressão linear simples foi definido como Modelo 1:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1$$

Foram estimados modelos ajustados pela taxa de mortalidade por causas mal definidas (Modelo 2), pelos indicadores socioeconômicos Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* e Coeficiente de Gini (Modelo 3) e pelos três indicadores (Modelo 4).

Foram calculadas as taxas de mortalidade por causas mal definidas (códigos R00-R99, conforme a CID-10),¹¹ por 100 mil habitantes, sendo o denominador a população de primeiro de julho de cada ano. O Produto Interno Bruto *per capita* indica o valor médio agregado por indivíduo, em moeda corrente e a preços de mercado, dos bens e serviços finais produzidos. O Coeficiente de Gini expressa as desigualdades na distribuição de renda per capita entre os indivíduos. O índice varia de 0, quando não há desigualdade, a 1, valor máximo de desigualdade.¹³ Todos estes dados foram extraídos do DATASUS.

Considerou-se tendência significativa aquela cujo modelo apresentou valor de $p < 0,050$. Foram plotados mapas temáticos para visualização dos resultados, sendo que, para representar a descrição dos indicadores, utilizaram-se os quintis das taxas médias de mortalidade e o meio do período (2004) para os indicadores socioeconômicos. Foram utilizadas as tendências ajustadas para os modelos. As análises foram realizadas nos *softwares* Excel (versão 10), Tabwin e Stata 11.

Resultados

No Brasil, nos anos de 1996 e 2012, ocorreram 2.801 e 6.878 óbitos entre homens por câncer colorretal, respectivamente (Tabela 1). Esse câncer representou 5,1% (1996) e 6,9% (2012) dos óbitos por câncer no país, ocupando o 5^o e o 4^o lugares nos respectivos anos. As taxas padronizadas foram 4,9 (1996) e 7,3 (2012) por 100 mil homens, no Brasil, sendo as maiores taxas padronizadas observadas nos estados das regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste. Entretanto, os maiores aumentos percentuais foram observados nos estados das regiões Norte e Nordeste, no período de 16 anos deste estudo. Observou-se, entre os homens, aumento das taxas padronizadas entre 1996 e 2012 em todos estados, exceto Roraima.

Entre as mulheres (Tabela 1), foram registrados 3.272 (1996) e 7.386 (2012) óbitos por câncer colorretal, representando 6,9% (1996) e 8,2% (2012) dos óbitos por câncer em 1996 e 2012, respectivamente. Essa causa ocupou o 5^o e o 3^o lugares nos respectivos anos, ganhando duas posições no período. As regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste também apresentaram as maiores taxas padronizadas. Houve aumento em todos estados, exceto Roraima e Amapá, sendo as maiores variações observadas em estados das regiões Norte e Nordeste.

A Figura 1 expressa a distribuição geográfica das taxas médias de mortalidade padronizadas por câncer colorretal, taxas de mortalidade por causas mal definidas e os indicadores socioeconômicos em 2004. Em ambos os sexos, as maiores taxas médias de mortalidade padronizadas (quinto quintil) foram verificadas em estados das Regiões Sul e Sudeste; já as maiores (quarto e quinto quartil) taxas médias de mortalidade por causas mal definidas (por 100 mil habitantes) foram observadas em estados das regiões Norte e Nordeste. Essas regiões também apresentam os menores quintis do Produto Interno Bruto per capita, assim como os maiores quintis (maior desigualdade) do Coeficiente de Gini.

A Figura 2 apresenta os resultados de análise das tendências. No modelo 1, para o sexo masculino, verificou-se aumento significativo ($p < 0,05$) da taxa de mortalidade padronizada

para todos os Estados, bem como para regiões e Brasil (0,14 aa). Os maiores incrementos da taxa de mortalidade por 100 mil ao ano ocorreram no Mato Grosso do Sul (0,28 ao ano (aa.)), Espírito Santo (0,21 aa.), Ceará (0,21 aa.), em Tocantins (0,20 aa.) e no Piauí (0,20 aa.). Quanto às regiões, o maior aumento ocorreu na Região Centro-Oeste (0,19 aa.). Já em mulheres, o aumento foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$) em 21 estados. Os maiores incrementos foram verificados no Espírito Santo (0,20 aa.), em Tocantins (0,18 aa.), no Distrito Federal (0,18 aa.) e em Goiás (0,17 aa.). No Brasil, o aumento foi de 0,07 aa.

No modelo 2, ao se ajustar pela taxa de mortalidade por causas mal definidas, para o sexo masculino, a tendência de aumento manteve-se ($p < 0,05$) no Brasil (0,11 aa), assim como em 20 estados. Em mulheres, observou-se tendência de estabilidade no Brasil e aumento em 10 estados, havendo os maiores incrementos em Tocantins (0,20 aa.), no Mato Grosso (0,17 aa.) e no Distrito Federal (0,18 aa.).

Ao se ajustar pelos dois indicadores socioeconômicos (modelo 3) em homens, o aumento manteve-se significativo em 10 estados e sem significância para o Brasil; em mulheres, 14 estados mantiveram o aumento significativo ($p < 0,05$), sendo os maiores no Amapá (0,78 aa.), Distrito Federal (0,63 aa.), em Sergipe (0,51 aa.) e no Mato Grosso (0,48 aa.), além do aumento significativo ($p < 0,05$) nas regiões Centro-Oeste (0,41 aa.), Sul (0,32 aa.) e Nordeste (0,11 aa.) e Brasil (0,14 aa.).

No modelo 4, ajustado pelos três indicadores, o incremento manteve-se significativo nos Estados Piauí (0,09 aa e 0,20 aa.), Ceará (0,17aa. E 0,19 aa.) e Rio Grande do Sul (0,61aa. 0,04 aa.) em homens e mulheres, respectivamente; em homens, verificou-se aumento no Brasil e nos estados da Paraíba (0,16aa.), Espírito Santo (0,28aa.), São Paulo (0,24aa.) e Goiás (0,31aa.); já em mulheres, nos estados de Roraima (0,41 aa.), Amapá (0,97 aa.), Maranhão (0,10 aa.), Sergipe (0,46 aa.), Mato Grosso do Sul (0,47 aa.) e Distrito Federal (0,69 aa.), e não houve aumento significativo no Brasil.

Discussão

O câncer colorretal tem como fatores de risco questões relacionadas ao estilo de vida, principalmente, alimentação inadequada, inatividade física, tabagismo e consumo de álcool; e esses hábitos variam de acordo com as condições socioeconômicas.^{4,5-7} No Brasil, existem diferenças marcantes das prevalências desses fatores de risco e das condições socioeconômicas, conforme as regiões de residência.¹⁰ As maiores prevalências desses fatores de risco foram observadas em estados das regiões Sul e Sudeste, e as menores em estados do Norte e Nordeste.^{9,10} Em contrapartida, os estados das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste apresentam melhores condições socioeconômicas, como a taxa de escolaridade, renda familiar *per capita*, maior oferta de serviços de saúde, se comparados a estados das regiões Norte e Nordeste.^{9,14}

Segundo estimativas do Globocan 2012,¹ as taxas de mortalidade padronizadas na América do Sul encontram-se em níveis intermediários (9,4 por 100 mil homens e 7,7 por 100 mil mulheres), sendo superiores às encontradas no Brasil (7,3 por 100 mil homens e 6,2 por 100 mil mulheres). Apenas os estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Rio Grande do Sul e Distrito Federal, para homens e mulheres, acrescidos de Santa Catarina apenas entre os homens, apresentaram taxas superiores àqueles referentes à América do Sul.

Apesar deste tipo de câncer apresentar uma das maiores taxas de mortalidade entre os cânceres,¹ notam-se diferentes tendências das taxas de mortalidade por câncer colorretal no mundo. Enquanto países da América do Sul apresentam tendência a aumento,⁶ alguns países da União Europeia mostram tendência a redução.¹⁵ As possíveis explicações para a diminuição dessas taxas são o aumento da oferta de exames para o diagnóstico precoce, a ressecção endoscópica de pólipos adenomatosos e aperfeiçoamento das técnicas de tratamento dos cânceres.^{6,15-19}

Neste estudo, constatou-se aumento nas taxas de mortalidade padronizadas por câncer colorretal em todos os estados para o sexo masculino e, na maioria, para o sexo feminino, como

observado no modelo 1 (primeira etapa). Entretanto, ao ajustar o modelo pela taxa de mortalidade por causas mal definidas, a tendência de aumento da mortalidade manteve-se em 20 estados, para o sexo masculino, e em 10 estados, para o sexo feminino, evidenciando a influência da qualidade da informação na análise das tendências. A utilização do indicador taxa de mortalidade por causas mal definidas, como *proxy* de qualidade do SIM, é importante, pois o uso de técnicas de correção auxilia no conhecimento da tendência real do evento, uma vez que o aumento pode ocorrer simplesmente pela melhoria na captação dos dados de mortalidade.²⁰

Ao recorrer às técnicas de correção de distribuição de causas mal definidas e de sub-registro para o grupo das principais Doenças Crônicas não Transmissíveis – DCNT (Doenças Cardiovasculares, Neoplasias, Doenças Respiratórias Crônicas e Diabetes), para o período de 1991 a 2009, uma pesquisa verificou inversão das tendências de aumento na mortalidade por DCNT, nas regiões Norte e Nordeste.²⁰ No estudo que aplicou as mesmas técnicas de correção, em 2011, com o objetivo de corrigir a mortalidade proporcional dentre as doenças crônicas, estimou-se aumento de 6,3% da proporção de mortalidade atribuída às neoplasias, sendo a proporção com dados corrigidos de 30,4% e com os dados brutos de 28,6%.²¹

O sub-registro, principalmente nas regiões Norte e Nordeste, pode ter interferido no cálculo das taxas, pois, quanto maior a taxa de mortalidade por causas mal definidas, menor serão as taxas de mortalidade específicas. Apesar da melhoria na captação de casos e na qualidade dos dados ao longo das décadas, principalmente com a implementação da busca ativa, nestas regiões, com intuito de corrigir as estimativas das estatísticas vitais,²² ainda há limitação do uso dos dados corrigidos por sub-registro, uma vez que o DATASUS só disponibiliza esses dados agregados por capítulo da CID-10. A melhoria das estatísticas vitais, nesse caso a mortalidade por câncer colorretal, torna-se essencial, porque permitem a geração de informações que subsidiam a formulação de políticas públicas nas áreas que necessitam de

maiores investimentos.²³

Em uma segunda etapa, os modelos foram ajustados por dois indicadores socioeconômicos (Produto Interno Bruto *per capita* e Coeficiente de Gini), a fim de controlar os efeitos da melhoria das condições sociais ocorrida ao longo dos anos. Comparando-se com o modelo não ajustado e com o modelo ajustado pelos indicadores sociais, nota-se que em alguns estados a tendência de aumento manteve-se estatisticamente significativa, ocorrendo tanto em alguns estados com maior PIB *per capita*, quanto em estados que ainda apresentam mais desigualdade de renda, principalmente em estados da região Nordeste. Esses resultados demonstram que pode haver outros fatores interferentes na mortalidade, além dos aqui estudados.

O aumento da incidência seria um fator sugestivo para explicar o aumento da mortalidade, entretanto, não se pode fazer esta afirmação, pois não há dados sobre incidência de câncer para todo o Brasil. Atualmente, a incidência de câncer é estimada utilizando-se dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade e dos Registros de Câncer de Base Populacional em atividade no país. Entretanto, esses registros apresentam dados de cobertura de períodos diversos.²⁴

O Brasil, nas últimas décadas, vivenciou profundas mudanças socioeconômicas, porém elas não ocorreram uniformemente em todo o território. Os estados se encontram em diferentes estágios da transição demográfica, epidemiológica e nutricional,^{14,25} e essa é uma das possíveis explicações para o aumento da incidência e, consequentemente, aumento da mortalidade pelo câncer colorretal, principalmente nos estados que tiveram maior redução da desigualdade socioeconômica, conforme observado no Norte e Nordeste.

O aumento da incidência do câncer colorretal está relacionado aos hábitos alimentares, como maior ingestão de carne, gordura e calorias totais. A mudança na dieta da população é observada, principalmente, em regiões mais desenvolvidas, devido ao maior consumo de

alimentos altamente processados, observado com o aumento da renda de populações mais carentes. Outros comportamentos como o tabagismo e a inatividade física também aumentam o risco para o desenvolvimento desse câncer. Estudos apotam que esses comportamentos diretamente associados ao desenvolvimento econômico, que proporciona estilos de vida mais ocidentalizados.^{5,26,27}

Por fim, ao ajustar o modelo por todos os indicadores estudados (última etapa), houve tendência significativa de aumento no Brasil e em sete estados, em homens; e em nove estados, mas não para o Brasil, entre as mulheres. Essas diferentes taxas de mortalidade e de tendências de aumento da mortalidade verificadas neste trabalho também podem estar relacionadas à distribuição desigual de serviços especializados em câncer. No estudo que tratou da mortalidade por câncer colorretal em países da Europa,²⁸ o acesso desigual aos serviços de saúde foi apontado como uma das principais explicações para a tendência de aumento da mortalidade. No Brasil, assim como na América Latina, a oferta dos serviços ainda se apresenta desigual, porque a infraestrutura para realizar a prevenção, o diagnóstico e o tratamento do câncer tende a se concentrar nas áreas mais desenvolvidas.^{28,29}

Além da questão da organização dos serviços, no que concerne a prevenção e o diagnóstico precoce, diferentemente dos EUA, por exemplo, no Brasil, não há consenso quanto à implantação de programas de rastreamento desses cânceres. Entretanto, há evidências de que essa prática reduz tanto a incidência, quanto a mortalidade.³⁰ A Sociedade Brasileira de Coloproctologia e o Instituto Nacional do Câncer recomendam que o rastreamento se inicie aos 50 anos em indivíduos de baixo risco, por meio de pesquisa de sangue oculto nas fezes (anual), e por retossigmoidoscopia, a cada cinco anos. A partir dos 60 anos, indica-se a colonoscopia ou enema opaco, a cada decênio.³¹ Não há dados para o Brasil quanto à prevalência de realização do exame na população alvo. Os poucos estudos locais realizados apontam baixa prevalência

(<20%),^{32,33} Também não são conhecidos dados sobre proporção dos casos diagnosticados, segundo estadiamento.

As iniciativas brasileiras como o Plano de Enfrentamento das DCNT,³⁴ o Plano de Fortalecimento da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer³⁵ e o Plano de Expansão da Radioterapia, que prevê a criação do serviço de radioterapia e a ampliação de serviços já existentes,³⁶ são esforços que buscam organizar a rede assistencial quanto à prevenção, à detecção, ao tratamento oportuno e ao consequente aumento da sobrevivência dos pacientes com câncer no país. Esse tema encontra-se em voga e é um desafio, pois deve-se cumprir a lei que garante início do tratamento do câncer até 60 dias após o diagnóstico.³⁷

Conclusão

Neste estudo, o aumento da taxa de mortalidade por câncer colorretal manteve-se significativo no Brasil somente entre os homens; em sete estados, entre homens, e em nove estados, entre mulheres, independentemente dos indicadores estudados. As diferenças segundo sexo, podem ser decorrentes tanto pelas mudanças nos fatores de risco, quanto pelo acesso tardio aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento.

As diferenças quanto às taxas de mortalidade do câncer colorretal, assim como a evolução temporal, segundo estados e regiões podem ser reflexo das desigualdades socioeconômicas, que estão diretamente relacionadas aos fatores de risco para este câncer e no acesso aos serviços de saúde.

O câncer colorretal, quando diagnosticado precocemente, apresenta em geral um prognóstico favorável.^{38,39} A implantação do Plano de Enfrentamento das DCNT,³⁴ do Plano de Fortalecimento da Rede de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer³⁵ de o Plano de Expansão da Radioterapia³⁶, além da lei que garante início do tratamento do câncer até 60 dias após o diagnóstico³⁷, a consequente reorganização e a melhor distribuição dos serviços de saúde podem contribuir para a redução das taxas de mortalidade por câncer colorretal.

Referências

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-864.
2. DeSantis C, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for African Americans, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(3):151–66.
3. Jemal A, Siegel RL, Ma J, Islami F, DeSantis C, *et al.* Inequalities in Premature Death from Colorectal Cancer by State. *J Clin Oncol*. 2014.
4. Guo P, Huang ZL, Yu P, Li K. Trends in cancer mortality in China: an update. *Ann Oncol*. 2012; 23(10):2755-62.
5. Bishehsari F, Mahdavinia M, Vacca M, Malekzadeh R, Mariani-Costantini R. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(20):6055-6072.
6. Sierra MS, Forman D. Burden of colorectal cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiology*. 2016;44:S74-S81.
7. Koo JH, Leong RWL. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(1):33-42.
8. Ilbawi AM, Anderson BO. Cancer in global health: How do prevention and early detection strategies relate?. *Science translational medicine*. 2015; 7(278): 278cm1-278cm1.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Um panorama da saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde 2008. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010.

10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas: Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2014.
11. Organização Mundial de Saúde (OMS). CID-10. Tradução Centro colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. 10. ed. Ver. 1. Reimpr. São Paulo: Editora USP, 2009.
12. Doll R, Smith PG. Comparison between registries: Age-standardized rates. In: Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K, Powell J. eds. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IV. IARC Sci Publ No. 42. In Cancer Incidence in Five Continents. 1982; 671–675.
13. Rede Interagencial de Informação para a Saúde Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações 2. ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008.
14. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377:1778-97.
15. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS et al. Effect of flexible sigmoidoscopybased screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2012.
16. Tong L, Ahn C, Symanski, Lai D, Du XL. Relative impact of earlier diagnosis and improved treatment on survival for colorectal cancer: a US database study among elderly patients. *Cancer Epidemiol*. 2014; 38:733-740.
17. Ciombor KK, Wu C, Goldberg RM. Recent therapeutic advances in the treatment of colorectal cancer. *Annu Rev Med*. 2015;66:83-95.
18. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi L, Chatenoud L, *et al*. Cancer mortality in Europe, 2005–2009, and an overview of trends since 1980. *Annals of oncology*. 2013.
19. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, *et al*. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65:87–108.

20. Duncan BB, Stevens A, Iser BPM, Malta DC, Silva GA, *et al.* Mortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação em 2009 e tendências de 1991 a 2009. In: Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
21. Malta DC, De Moura L, Prado RR, Escalante JC, Schmidt MI, *et al.* Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. Epidemiol. Serv. Saúde. 2014;23(4):599-608.
22. Szwarcwald CL, Moraes Neto OL, Frias PG, Souza PRB Jr, Cortez-Escalante JJ, *et al.* Busca ativa de óbitos e nascimentos no Nordeste e na Amazônia Legal: estimação das coberturas do SIM e do SINASC nos municípios brasileiros. In: Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2010: uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde. Brasília: MS; 2011. p. 79-98.
23. Oliveira TCR, Latorre MRDO. Tendências da internação e da mortalidade infantil por diarreia: Brasil, 1995 a 2005. Rev. Saúde Pública. 2010;44(1):102-111.
24. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014. p. 124.
25. Schimidt MI, Ducan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. The Lancet. 2011;377(9781):1949-61.
26. Guimarães RM, Rocha PGM, Muzi CD, Ramos R S. Increase income and mortality of colorectal cancer in Brazil, 2001-2009. Arq Gastroenterol. 2013;50(1):64-9.

27. Cotta RMM, Machado JC. Programa Bolsa Família e segurança alimentar e nutricional no Brasil: revisão crítica da literatura. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(1):54–60.
28. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE-5—a population-based study. *The lancet oncology*. 2014;15(1):23-34.
29. The Lancet Oncology Commission. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Oncology*. 2013;14(5):391-436.
30. Grubb RL, Pinsky P, Prorok PC, Andriole GL. Screening for Cancer: Lessons Learned from the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *European urology*. 2015;68(4):545-546.
31. Fang CB. Rastreamento do cancer colorretal. *Ver Assoc Med. Bras*. 2002;48(4):286-6.
32. Lima-Costa MF. Influência da idade e da escolaridade no uso de serviços preventivos de saúde – Inquérito de saúde da Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2004; 13(4):209-215.
33. São Paulo-SP. Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiologia e Informação. Boletim ISA-Capital 2008. Inquéritos de Saúde. Exames preventivos. São Paulo: CEInfo, 2010. p. 28. no 3.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil, 2011-2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
36. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 931 de 10 de maio de 2012: Institui o Plano de Expansão da Radioterapia no Sistema Único de Saúde (SUS).

37. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1220 de 03 de junho de 2014: Altera o art. 3º da Portaria nº 876/GM/MS, de 16 de maio de 2013, que dispõe sobre a aplicação da Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012.
38. Kelsall HL, Baglietto L, Muller D, Haydon AM, English DR, *et al.* The effect of socioeconomic status on survival from colorectal cancer in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Soc Sci Med.* 2009;68(2):290-7.
39. Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M *et al.* Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ* 2015; 351: h4970.

Figura 1. Distribuição dos indicadores, agrupados por quintis. Unidades Federativas, Brasil.

*TMM: Taxa Média de Mortalidade; TMCMD: Taxa de Mortalidade por Causa Mal Definida; PIB: Produto Interno Bruto *per capita*

Figure 1. Distribution of indicators, grouped by quintiles. Federative Units, Brazil.

*TMM: Average Mortality Rate; TMCMD: Ill-Defined Cause of Death Mortality Rate; PIB: Gross Domestic Product *per capita*

Figura 2. Tendência da mortalidade por câncer colorretal, segundo sexo. Unidades Federativas do Brasil, 1996 a 2012

*Modelo 1: ano centralizado. Modelo 2: ano centralizado ajustado por Mortalidade por Causa Mal Definida (taxa por 100.000 habitantes). Modelo 3: ano centralizado ajustado por Produto Interno Bruto *per capita* e Coeficiente de Gini. Modelo 4: ano centralizado ajustado pelos três indicadores.

Figure 2. Trends in colorectal cancer mortality by sex. Federative Units of Brazil, 1996-2012
 *Model 1: Standardized year. Model 2: Standardized year adjusted for Ill-defined cause of death (rate per 100,000 inhabitants). Model 3: Standardized year adjusted by Gross Domestic Product per capita and Gini Coefficient. Model 4: Standardized year adjusted for the three indicators.

Tabela 1. Número, Mortalidade Proporcional (MP) e Posto (P), Taxa de Mortalidade Bruta (TB) e padronizada (TP) e Comparação (C), por 100.000 habitantes, por câncer colorretal, segundo sexo. Unidades Federativas, Regiões e Brasil, 1996 e 2012.

Table 1. Number, Proportional mortality and Rank, Crude and standardized Mortality Rate and per 100,000 inhabitants and Comparison, from colorectal cancer, by sex. Federative Units, Regions and Brazil, 1996-2012.

Local de residência	1996				2012				C (%)
	N	MP(P)	TB	TP	N	MP(P)	TB	TP	
Masculino									
Região Norte	39	2,4 (8)	0,7	1,3	163	3,5 (6)	2,0	2,8	115,4
Rondônia	7	3,3 (5)	1,1	2,4	17	3,3 (8)	2,1	2,7	12,5
Acre	-	-	-	-	5	1,9 (10)	1,3	1,8	-
Amazonas	8	1,9 (10)	0,7	1,3	33	3,0 (10)	1,8	2,9	123,1
Roraima	1	1,8 (7)	0,8	2,2	2	1,7 (9)	0,8	1,3	-40,9
Pará	21	3,0 (6)	0,8	1,4	75	3,8 (6)	1,9	2,7	92,9
Amapá	1	1,2 (9)	0,5	0,4	7	3,6 (5)	2,0	3,3	725,0
Tocantins	1	1,1 (8)	0,2	0,3	24	4,8 (4)	3,3	3,9	1200,0
Região Nordeste	271	4,0 (6)	1,2	1,7	879	4,4 (5)	3,3	3,6	111,8
Maranhão	16	4,9 (5)	0,6	1,0	55	3,7 (6)	1,7	2,0	100,0
Piauí	10	4,9 (4)	0,8	1,0	65	5,6 (4)	4,2	4,2	320,0
Ceará	34	2,6 (8)	1,0	1,3	169	4,5 (5)	4,0	4,1	215,4
Rio Grande do Norte	22	4,2 (5)	1,8	2,2	55	3,7 (7)	3,5	3,5	59,1
Paraíba	8	2,8 (9)	0,5	0,6	56	3,3 (8)	3,0	2,8	366,7
Pernambuco	63	3,9 (6)	1,8	2,4	162	4,4 (6)	3,8	4,0	66,7
Alagoas	5	1,6 (11)	0,4	0,6	29	3,2 (8)	1,9	2,4	300,0
Sergipe	6	2,3 (10)	0,8	1,2	39	5,2 (4)	3,8	4,4	266,7
Bahia	107	5,4 (6)	1,7	2,4	249	4,9 (5)	3,6	3,8	58,3
Região Sudeste	1752	5,6 (5)	5,3	6,9	3888	8,0 (4)	9,8	9,2	33,3
Minas Gerais	231	4,1 (5)	2,8	3,6	628	5,9 (5)	6,4	5,9	63,9
Espírito Santo	43	4,3 (7)	3,1	4,4	136	6,6 (5)	7,7	7,8	77,3
Rio de Janeiro	428	6,0 (4)	6,7	7,9	881	8,9 (3)	11,4	10,1	27,8
São Paulo	1050	6,0 (5)	6,3	8,4	2243	8,7 (3)	8,7	10,0	19,0
Região Sul	616	4,9 (5)	5,3	6,9	1481	7,3 (4)	10,9	10,1	46,4
Paraná	219	5,6 (5)	4,9	6,7	506	7,4 (4)	9,7	9,3	38,8
Santa Catarina	80	3,7 (7)	3,3	4,8	297	7,0 (4)	9,4	9,8	104,2
Rio Grande do Sul	317	4,9 (5)	6,7	8,0	678	7,3 (4)	12,9	10,9	36,3

Região Centro-Oeste	123	4,2 (6)	2,3	3,8	467	7,2 (4)	6,5	7,4	94,7
Mato Grosso do Sul	33	5,1 (5)	3,4	5,0	104	7,6 (5)	8,3	8,7	74,0
Mato Grosso	14	2,7 (8)	1,2	2,3	81	6,3 (4)	5,1	6,2	169,6
Goiás	48	4,1 (7)	2,1	3,2	180	6,6 (4)	5,9	6,3	96,9
Distrito Federal	28	5,0 (4)	3,2	7,1	102	9,2 (3)	8,1	11,1	56,3
Brasil	2801	5,1 (5)	3,6	4,9	6878	6,9 (4)	7,2	7,3	49,0

Feminino

Região Norte	66	4,2 (5)	1,2	2,3	180	4,2 (6)	2,2	3,1	34,8
Rondônia	5	3,5 (5)	0,8	2,1	21	5,1 (6)	2,7	3,7	76,2
Acre	2	3,0 (6)	0,8	1,4	5	2,4 (7)	1,3	2,0	42,9
Amazonas	12	3,0 (6)	1,0	2,2	44	3,8 (5)	2,5	3,6	63,6
Roraima	3	6,1 (4)	2,5	6,1	4	3,4 (4)	1,7	2,3	-62,3
Pará	41	5,5 (5)	1,5	2,7	84	4,5 (5)	2,2	2,9	7,4
Amapá	1	1,5 (9)	0,5	1,3	2	1,2 (8)	0,6	0,7	-46,2
Tocantins	2	2,3 (8)	0,4	0,7	20	5,1 (5)	2,9	3,3	371,4
Nordeste	359	4,8 (5)	1,6	1,9	1107	5,5 (5)	4,0	3,5	84,2
Maranhão	11	3,1 (7)	0,4	0,6	79	4,7 (5)	2,3	2,7	350,0
Piauí	9	3,6 (8)	0,7	0,9	50	4,5 (5)	3,1	2,9	222,2
Ceará	51	3,9 (5)	1,5	1,7	226	6,1 (5)	5,1	4,3	152,9
Rio Grande do Norte	23	4,0 (6)	1,8	1,9	74	5,3 (5)	4,5	3,8	100,0
Paraíba	20	4,7 (6)	1,2	1,2	73	4,2 (6)	2,6	2,0	66,7
Pernambuco	89	4,7 (5)	2,3	2,6	221	5,8 (4)	4,8	4,0	53,8
Alagoas	12	3,6 (6)	0,9	1,4	34	3,5 (5)	2,1	2,1	50,0
Sergipe	5	1,8 (8)	0,6	0,9	36	4,5 (5)	3,3	2,9	222,2
Bahia	139	6,8 (4)	2,2	2,7	314	6,7 (4)	4,3	3,8	40,7
Região Sudeste	2053	7,8 (3)	6,0	6,4	4182	9,6 (3)	10,0	7,5	17,2
Minas Gerais	294	5,9 (4)	3,5	3,8	679	7,5 (3)	6,7	5,3	39,5
Espírito Santo	55	7,6 (4)	3,9	4,7	149	9,3 (2)	8,2	6,9	46,8
Rio de Janeiro	542	8,1 (2)	7,8	7,2	1010	10,0 (3)	11,9	8,1	12,5
São Paulo	1162	8,3 (2)	6,7	7,4	2344	10,4 (2)	10,9	8,3	12,2
Região Sul	660	6,8 (4)	5,6	6,0	1469	8,9 (3)	10,4	7,8	30,0
Paraná	183	6,1 (5)	4,0	5,0	485	8,7 (3)	9,0	7,6	52,0
Santa Catarina	83	5,2 (5)	3,4	4,3	256	8,1 (3)	8,0	6,6	53,5
Rio Grande do Sul	394	7,8 (3)	8,1	7,3	728	9,4 (3)	10,4	8,2	12,3
Região Centro-Oeste	134	5,7 (5)	2,6	4,1	448	8,3 (3)	6,2	6,4	56,1
Mato Grosso do Sul	30	5,6 (6)	3,1	4,3	78	7,9 (3)	6,2	6,0	39,5

Mato Grosso	14	4,3 (7)	1,3	2,3	63	6,7 (4)	4,1	4,8	108,7
Goiás	56	5,8 (5)	2,5	3,9	197	8,3 (3)	6,4	6,4	64,1
Distrito Federal	34	6,6 (3)	3,6	6,2	110	10,1 (3)	8,0	8,7	40,3
Brasil	3272	6,9 (5)	4,1	4,8	7386	8,2 (3)	7,5	6,2	29,2

4.3. MANUSCRITO 3

Artigo será traduzido e submetido à International Journal of Cancer

Diferenças na incidência e mortalidade do câncer colorretal, segundo sexo e idade, no município de São Paulo

Max Moura de Oliveira¹

Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre³

Luana Fiengo Tanaka^{1,4}

Benedito Mauro Rossi⁵

Maria Paula Curado^{2,6}

¹Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

²Centro Internacional de Pesquisa, A. C. Camargo Cancer Center – São Paulo (SP), Brasil.

³Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

⁴Chair of Epidemiology, Faculty of Sport and Health Sciences, Technical University of Munich - Munich, Germany.

⁵Hospital Sírio-Libanês – São Paulo (SP), Brasil.

⁶International Prevention Research Institute – Écully, France.

Autor correspondente:

Max Moura de Oliveira

E-mail: max.moura@usp.br

Resumo

O aumento da incidência do câncer colorretal (CCR) pode ser atribuído, entre outros fatores, às mudanças dos padrões alimentares. Já a mortalidade crescente pode refletir diferenças no acesso aos serviços de saúde. O objetivo deste trabalho foi descrever e analisar as tendências das taxas de incidência e mortalidade no município de São Paulo, 1999-2013. Foram calculadas as taxas padronizadas e as razões das taxas segundo sexo e faixa etária; estimadas as tendências pela Mudança Percentual Anual Média (AAPC) e pelo modelo idade-período-coorte. As taxas de incidência, no período, foram de 29,67/100.000 homens e 23,44/100.000 mulheres; mortalidade de 12,61/100.000 homens e 9,51/100.000 mulheres. As razões das taxas de incidência e mortalidade foram superiores a 1 em homens a partir dos 50 anos e para total da população. Ao comparar com indivíduos de 30 a 39 anos, em ambos os sexos, as razões das taxas foram maiores que 1 após 40 anos; mulheres apresentaram maiores razões das taxas por faixa etária. Verificou-se tendência de aumento da incidência em mulheres (AAPC 0,9%) e da mortalidade em homens (AAPC 1,0%) e mulheres (AAPC 0,2%). O modelo idade-período-coorte apresentou melhor ajuste para a incidência em ambos os sexos ($p < 0,001$) e o maior risco observado nos nascidos após os anos 1960. A mortalidade em homens foi explicada pelo modelo idade-drift ($p < 0,001$). As taxas de incidência do CCR em São Paulo são similares a países da América Latina e Asiáticos. A tendência crescente da incidência pode estar relacionada a mudança populacional dos hábitos alimentares e a da mortalidade pelas diferenças no acesso ao diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Câncer Colorretal; Epidemiologia; Incidência; Mortalidade, Efeito de Coortes

Introdução

No mundo, em 2012, o câncer colorretal (CCR) foi o terceiro câncer mais frequente em homens (746 mil casos) e o segundo em mulheres (614,000 casos). Dos casos incidentes, 55% ocorreram em países desenvolvidos. As maiores taxas, em ambos os sexos, foram observadas na Europa Central e Oriental e as menores na África¹.

Homens apresentam taxas de incidência superiores às mulheres¹⁻⁴ e há incremento do risco de CCR com aumento da idade⁴⁻⁷. Observa-se tendência de aumento da incidência em países desenvolvidos^{4,7} e em desenvolvimento^{8,9}. Além disso, estudos recentes apontam tendência de aumento em pacientes jovens^{5,6}.

As diferenças, segundo sexo e idade, e o aumento da incidência estão relacionados às mudanças do estilo de vida ocorridas nas últimas décadas^{4,10,11}. O CCR tem como um dos principais fatores de risco a alimentação inadequada^{4,12}. O aumento do sobrepeso e obesidade, que é um dos principais marcadores de estilo de vida, evidencia as mudanças dos hábitos alimentares¹³.

Quanto à mortalidade, o Globocan, em 2012, estimou a ocorrência de 374 mil óbitos em homens e 320 mil óbitos entre mulheres e, destes, 52% ocorreram em países em desenvolvimento. As maiores taxas de mortalidade foram verificadas em homens¹. Há tendência crescente da mortalidade em países em desenvolvimento^{3,7}, que pode estar relacionada ao aumento da incidência, assim como a diferenças de acesso e utilização de serviços de saúde para diagnóstico e tratamentos oportunos^{7,11}.

O município de São Paulo é uma das cidades mais desenvolvidas do Brasil e a maior cidade da América Latina, e apresenta desigualdades socioeconômicas, além de diferenças segundo sexo e idade para fatores de risco associados ao câncer colorretal. Os objetivos deste estudo foram descrever as taxas de incidência e mortalidade do câncer colorretal e analisar essas tendências, segundo sexo e faixa etária, no município de São Paulo, no período de 1999 a 2013.

Métodos

Foram analisados os casos novos e óbitos por câncer colorretal (neoplasia maligna do cólon - C18, junção retossigmoide - C19, e do reto - C20)^{14,15} ocorridos no município de São Paulo (Brasil), entre 1999 e 2013. Os dados de incidência foram obtidos no Registro de Câncer de Base Populacional. Os dados de mortalidade foram extraídos no Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade no município de São Paulo, disponíveis em <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/tabnet/mortalidade/index.php?p=652>. As populações do período foram obtidas com base nos censos e nas projeções, disponíveis em:

<http://tabnet.saude.prefeitura.sp.gov.br/cgi/deftohtm3.exe?secretarias/saude/TABNET/POP/pop.def>.

Dos casos incidentes, 6,3% apresentaram idade ignorada. Para evitar uma possível subestimativa das taxas de incidência, a idade faltante foi estimada pela imputação múltipla. Para tal, assumiu-se a *missing completely at random* (MCAR) e a imputação foi realizada pelo método *Predictive mean matching* (PMM) (16). O modelo de predição considerou as variáveis sexo e topografia (relacionadas ao indivíduo); ano e fonte notificadora (relacionadas ao momento do diagnóstico). A regra de Rubin foi utilizada para combinação dos bancos obtidos¹⁷.

Foram descritas as frequências absolutas e relativas segundo sexo e faixa etária (0-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70+). As taxas de incidência e de mortalidade calculadas e padronizadas pela população mundial¹⁸. Para examinar diferenças segundo sexo e faixa etária, foram calculadas as razões das taxas e os respectivos Intervalos de Confiança de 95% (IC95%), para dois quinquênios (1999-2003 e 2009-2013). O sexo feminino foi a referência para razão por sexo e a idade de 30 a 39 anos para razão por faixa etária. Calculou-se as médias móveis de cinco anos e a tendência foi calculada pelo *Average Annual Percentage Change* (AAPC) e os

respectivos IC95% foram estimadas pelo *Joinpoint model*. O modelo estatisticamente significativo foi o AAPC diferente de 0 (valor de $p \leq 0,05$)¹⁹.

Para o modelo idade-período-coorte, a faixa etária foi agrupada em intervalos de cinco anos (iniciando em 30 a 34 anos e finalizando em 75 anos e mais) totalizando 10 grupos etários; e os períodos em três intervalos de cinco anos (1999-2003, 2004-2008 e 2009-2013). As coortes de nascimento foram estimadas pela diferença entre o período e faixa etária, iniciando em 1924 e finalizando em 1979, com um total de 12 coortes. Os efeitos da idade, período e coorte de nascimento foram estimados pelo modelo de regressão de Poisson. Esses efeitos atuam de maneira multiplicativa sobre a taxa, onde, o logaritmo do valor esperado da taxa é uma função linear do efeito da idade, do período e da coorte²⁰⁻²²:

$$[\log \lambda (a, p) = \alpha_a + \beta_p + \gamma_c]$$

onde λ refere-se à fórmula de taxa e $\alpha_a, \beta_p, \gamma_c$ são as funções de idade (a), período (p) e coorte de nascimento (c). A coorte de referência foi o valor médio em relação ao número de casos, devido à estabilidade das coortes centrais. Devido à relação linear exata dos efeitos idade, período e coorte, há uma limitação da estimação do modelo completo. Para contornar essa limitação e estimar os parâmetros destes efeitos, utilizou-se o método proposto por Holford, que são as funções estimáveis: desvios, curvaturas e derivação (*drift*)²⁰. O ajuste dos modelos aos dados foi verificado por meio *deviance*, na qual considerou o melhor modelo, o que apresentou menor *deviance*, valor de $p < 0,05$. A medida de associação gerada pelo modelo idade-período-coorte foi o risco relativo (RR) e os respectivos IC95%, sendo RR=1 a coorte de referência.

O AAPC foi calculado utilizando o *Joinpoint Regress Program*. A razão das taxas e a padronização das taxas foram realizadas utilizando a biblioteca *Epitools* 0.5-9; as análises e os

gráficos do modelo idade-período-coorte foram realizadas utilizando biblioteca Epi 1.1.18, ambos no programa R versão 3.4.2. Este trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sob o número 1.131.823 de 2015, e foram respeitados todos os preceitos éticos.

Resultados

Entre 1999 e 2013 ocorreram 46.169 casos novos e 19.674 óbitos por câncer colorretal no município de São Paulo. A taxa de incidência no período foi de 29,67 por 100 mil homens e 23,44 por 100 mil mulheres. A taxa de mortalidade foi de 12,61 e 9,51 por 100 mil homens e mulheres, respectivamente. Estas taxas aumentaram com a idade. Em indivíduos com 70 anos e mais as taxas de incidência foram de 276,42 e 200,52 por 100 mil homens e mulheres, respectivamente. As taxas de mortalidade foram de 147,50 por 100 mil homens e 105,58 por 100 mil mulheres, nesta mesma faixa etária (Tabela 1).

Ao comparar os dois quinquênios, as taxas foram semelhantes em relação à razão das taxas por sexo (*male:female*), conforme Figura 1. Nas faixas etárias de 30 a 39 anos e 40 a 49 anos, a razão das taxas de incidência segundo sexo foram menores que 1. A partir dos 50 anos, e para o total da população, a razão foi maior que 1 e a maior diferença foi observada na faixa etária de 60 a 69 anos. Para mortalidade, a razão das taxas foi maior que 1 em homens a partir dos 60 anos. Estas razões das taxas foram estatisticamente significativas, demonstrando maior risco entre homens nas taxas a partir dos 60 anos (Figura 1).

Na Figura 2, que compara as razões das taxas segundo faixa etária, a referência foi indivíduos de 30-39 anos, o que aponta que não houve diferença nos dois quinquênios analisados. A razão das taxas de incidência e mortalidade por faixa etária foram estatisticamente significativas, a partir dos 40 anos, principalmente entre as mulheres.

Em homens, a tendência da taxa de incidência foi crescente até 29 anos e nas faixas etárias a partir dos 40 anos e estável para o total (Tabela 2, Figura 3). Entre as mulheres, a incidência foi crescente até a faixa etária dos 60 anos e para total (APC=0,9; IC95%:0.3;1.5). A tendência da mortalidade apresentou aumento significativo em homens e mulheres e crescente nas faixas etárias mais jovens.

Nos modelos *age-period-cohort*, a incidência e a mortalidade apresentaram acréscimos das taxas a partir dos 40 anos, ao analisar as coortes de nascimento (Figura 4). Na análise de *age-period-cohort*, observou-se aumento do risco da incidência, em ambos os sexos, em indivíduos nascidos a partir dos anos de 1960. Em ambos os sexos, o modelo completo (idade-período-corte) foi o que melhor se ajustou ($<0,001$). O modelo Idade-Drift apresentou melhor ajuste para mortalidade no sexo masculino (Tabela 3, Figura 5).

Discussão

As maiores taxas de incidência do câncer colorretal são descritas em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, União Europeia, Japão, Austrália e Nova Zelândia^{1, 7,23}, evidenciando a associação do CCR com estilos de vida mais ocidentalizados. Neste estudo, as taxas de incidência foram intermediárias e comparáveis às observadas no México, países do Leste Europeu, Rússia e China, por exemplo^{23,24}.

As taxas de incidência para o total da população e as específicas por idade, a partir dos 50 anos, foram maiores entre os homens, assim como observado em outros estudos^{2,4,10,23,25}. Nos Estados Unidos, o aumento do risco em homens foi verificado a partir dos 40 anos. Os autores atribuem as diferenças, segundo sexo, tanto às prevalências de exposição aos fatores de risco, quanto a um possível efeito protetor hormonal para as mulheres²⁶.

Além do aumento da incidência com a idade, ao comparar com a faixa etária de 30 a 39 anos, as diferenças foram maiores entre mulheres. A comparação com esta faixa etária se deu

pelo tempo de exposição aos fatores de risco modificáveis e o risco de desenvolver o CCR. A literatura aponta que as diferenças da incidência segundo sexo e idade relacionam as exposições dos fatores de risco e, também, ao envelhecimento populacional. Estes são diretamente associados as condições socioeconômicas^{4,12,27}.

O principal fator de risco para o CCR é o hábito alimentar inadequado. Estudos apontam associação de alta ingestão de alimentos altamente processados, carne vermelha, e dieta pobre em fibras como associados ao desenvolvimento deste câncer^{4,12}. Estudos com dados do *Health Survey for São Paulo* (ISA-Capital, sigla em português), realizados em 2003 e 2008, evidenciaram alto consumo médio de carnes. A média diária de carne vermelha e processada foi de 100 g/dia em 2003 e 113 g/dia em 2008, com tendência de aumento. Além disso, verificou-se variações das médias de consumo segundo sexo e faixa etária²⁸.

A fração atribuível populacional (FAP) no Brasil, em 2020, em homens e mulheres, respectivamente, será de 6,6% e 4,6% para alto consumo de carne vermelha e de 7,6% e 7,6% para baixo consumo de vegetais²⁹. Estudo chinês evidenciou FAP para consumo de carne vermelha de 9,1% em homens e 7,9% em mulheres; e para baixo consumo de vegetais de 6,2% em homens e 6,7% em mulheres³⁰. Entretanto, as estimativas no Reino Unido, em 2010, foram menores, com FAP de 21,1% para alto consumo de carne vermelha e 12,2% para o baixo consumo de fibras³¹.

Por outro lado, resultados da *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study* evidenciam associação inversa entre a incidência de câncer e ingestão de vitaminas e minerais (HR [por 1 d.s.]:0,94; IC95%:0,92-0,98) e de proteína total, riboflavina, fósforo e cálcio (HR [por 1 d.s.]: 0,96; IC95%:0,93-0,99)³².

A obesidade é um outro fator de risco importante para o desenvolvimento do CCR. Recente meta-análise composta de 47 estudos, estimou um acréscimo do risco para CCR de 1,06 (95%CI: 1,04-1,07) por 5 kg/m² de aumento no IMC, de 1,02 (95%CI: 1,02-1,03) por

aumento de 10cm na circunferência da cintura e de 1,03 (95%CI: 1,01-1,05) por aumento de 0,1 unidade na relação cintura para quadril. A associação significativa para o risco de IMC e CCR foi maior entre homens³³. O Brasil apresenta tendência de aumento do sobrepeso e obesidade desde a década de 1970³⁴. Estudo com dados das capitais brasileiras apontam tendência crescente da obesidade, em homens e mulheres de todas faixas etárias³⁵. A inatividade física também é fator de risco para o CCR⁴. Além disso, estes dois fatores de risco estão fortemente associados entre si¹³.

O tabagismo e o consumo de álcool também estão associados ao aumento do risco de CCR⁴. No Brasil, desde os anos 1980, o tabagismo apresenta tendência de queda³⁶. São Paulo foi um dos primeiros municípios brasileiros a instituir leis relacionadas ao controle do tabagismo³⁷. A prevalência do tabagismo se mantém em queda, sendo maior em homens e o declínio varia segundo faixa etária³⁸. Quanto ao consumo de álcool, dados brasileiros apontam queda da prevalência de consumo abusivo, com diferenças segundo sexo e faixa etária³⁹.

Ao analisar a tendência da incidência estratificada por faixa etária, em ambos os sexos, indivíduos mais jovens apresentaram tendência de aumento da incidência. Estes achados são compatíveis com achados recentes. A tendência crescente seria tanto devido a mudanças dos hábitos de vida, quanto ao maior acesso ao diagnóstico^{5,6,40}.

A tendência da incidência foi estável em homens e crescente em mulheres. No mundo, países da Europa Oriental, Ásia e América do Sul apresentaram tendência crescente da incidência, em ambos os sexos. Por outro lado, nos EUA, Austrália, Nova Zelândia e vários países da Europa Ocidental foram descritos tendência de queda ou estabilidade²³.

Em países orientais, o aumento do CCR é atribuído a “ocidentalização” dos hábitos de vida, evidenciada pelo aumento do consumo de alimentos altamente calóricos e de carnes, obesidade e outros fatores de risco^{41,42}. Nos países desenvolvidos, o acesso à colonoscopia e a

retirada dos pólipos, lesões precursoras dos cânceres colorretais, foram as principais explicações para queda e/ou estabilidade das taxas de incidência^{7,23}.

O impacto das mudanças do estilo de vida em uma determinada doença, assim como mudanças no padrão do acesso aos serviços de saúde, pode ser melhor compreendido ao estimar efeito do *age-period-cohort*. Este modelo permite desagregar os efeitos destes componentes e contribui na identificação do efeito com maior impacto na evolução de uma doença²². O modelo idade-período-coorte para incidência, em ambos os sexos, confirmaram o efeito das exposições dos fatores de risco das coortes de nascimento, principalmente o aumento do risco verificado entre os mais jovens. Nossos achados foram opostos ao estudo Holandês, que identificou maior risco nas coortes mais velhas⁴³.

Quanto à mortalidade, os achados apontam diferenças segundo sexo e faixa etária e, assim como observado na incidência, as diferenças por faixa etária foram menores em homens. Dados do município de São Paulo evidenciam diferenças por sexo e idade na utilização dos serviços de saúde, sendo menores prevalências observadas em homens⁴⁴. A mortalidade apresentou tendência de aumento e este achado é condizente com outras regiões brasileiras^{3,45}. Entretanto, no mundo, verifica-se variações quanto à mortalidade. Em países com tendência de queda, atribui-se, além da redução da incidência, acesso oportuno aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento.

Programas de *screening* são recomendados para populações específicas, como pessoas acima dos 50 anos, principalmente pela oportunidade da remoção de lesões precursoras e diagnóstico precoce⁴⁶. Estimativas apontam que 53% da redução da mortalidade observada nos EUA poderia ser explicada pelo rastreamento⁴⁷. No Brasil, apesar das recomendações de rastreamento, não há um programa de rastreio estabelecido oficialmente. Dados do ISA-Capital evidenciou aumento da prevalência da realização dos exames de rastreio para o CCR, em indivíduos com 50 anos e mais, de 12,2% em 2008 para 29,1% em 2015. As prevalências não

diferiram segundo sexo em 2015⁴⁸. As disparidades das taxas de mortalidade verificadas no mundo podem relacionar a organização dos serviços de saúde, tornando-se necessário a priorização da prevenção primária e da detecção precoce²³.

Estudo de projeção das taxas do CCR prevê tendência de aumento entre 2012 e 2035, além da manutenção das diferenças segundo localização geográfica, *status* socioeconômico, idade e sexo⁴⁹. O enfrentamento da tendência de aumento da mortalidade poderá ocorrer com a promoção de estilo de vida saudável, como prática de atividade física e alimentação adequada, para a redução da incidência, como na organização dos serviços de saúde, para diagnóstico oportuno e, também, quanto a melhorias nos cuidados durante o tratamento⁴⁶.

Uma potencial limitação do estudo seria o tamanho da série histórica, de 15 anos. Entretanto, os dados disponíveis permitiram identificar diferenças nas tendências e no aumento do risco, como observado pelo modelo idade-período-coorte. Não foi possível avaliar diferenças na incidência e na mortalidade, segundo porção anatômica, devido ao alto percentual de porções inespecíficas (no caso da incidência) e pelo não detalhamento dos dados de mortalidade disponibilizados publicamente. Apesar destas limitações, o presente estudo é relevante, visto a importância de análises em municípios de grande porte, como São Paulo.

As diferenças da incidência e mortalidade por sexo, sendo os piores resultados observado em homens, e por faixa etária, com aumento do risco entre os mais jovens, evidenciam a necessidade de ações específicas com os diversos seguimentos da população. O aumento da incidência do CCR no município de São Paulo condiz com estudos em países mais desenvolvidos e pode ser reflexo das altas prevalências dos fatores de risco, principalmente os relacionados à alimentação. O aumento da mortalidade relaciona-se ao acesso tardio ao diagnóstico, assim como ao tratamento, como em países em desenvolvimento.

Apesar da queda significativa da prevalência de fatores de risco como o tabagismo e consumo de álcool, há um aumento da prevalência da obesidade, reflexo de uma alimentação

inadequada e este é o principal fator de risco para o CCR. Caso não sejam tomadas medidas de impacto na saúde pública, como alimentação adequada e práticas de atividade física, a tendência do CCR será de aumento e este permanecerá como importante carga de doenças para o município de São Paulo. Os achados confirmam a carga global crescente de CCR. O conhecimento desses resultados pode aumentar a conscientização de mudanças no estilo de vida e centrar esforços e recursos para diagnóstico precoce e tratamento oportunos para as populações com maiores riscos de desenvolverem este câncer.

Referências

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-E386.
2. Lin JH, Zhang SM, Rexrode KM, Manson JE, Chan AT, et al. Association between sex hormones and colorectal cancer risk in men and women. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:419–24.
3. Guimarães RM, Muzi CD, Boccolini CS, Boccolini PMM, Boeira SF. Tendência da mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil segundo sexo, 1980–2009. *Cad Saúde Colet (Rio J.)*. 2012;20:121-7.
4. Bishehsari F, Mahdavinia M, Vacca M, Malekzadeh R, Mariani-Costantini R. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6055.
5. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):216-224.
6. Inra JA, Syngal S. Colorectal cancer in young adults. *Dig Dis Sci* 2014. 2015;60(3):722-33.
7. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:16-27.
8. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Seo HG, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. *Cancer Res Treat*. 2013;45(1):1-14.
9. Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(2):115-32.

10. Bailey CE, Hu C-Y, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA surg.* 2015;150(1):17-22.
11. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:iii76–iii82.
12. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterol.* 2015;148:1244–60. e16.
13. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(1):13–27.
14. World Health Organization, International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). Geneva, Switzerland World Health Organization 1992.
15. Bosman F, Carneiro F, Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2010. 2015.
16. van-Buuren S, Oudshoorn C. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011;45:1–67.
17. Rubin DB. Multiple imputation after 18+ years. *J Am Stat Assoc* 1996; 91:473-89.
18. Doll R, Payne P, Waterhouse JAH, eds. Cancer incidence in five continents, vol. I. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer, 1966.
19. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000; 19: 335-351.
20. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health.* 1991;12(1):425-57.
21. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics.* 1983:311-24.

22. Smith TR, Wakefield J. A review and comparison of age–period–cohort models for cancer incidence. *Statistical Science*. 2016;31(4):591-610.
23. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017;66:683-691.
24. Bosetti C, Rodriguez T. Trends in cancer mortality in Mexico, 1981-2007. *Eur J Cancer Prev*. 2011, 20, 355–363.
25. Abu Hassan MR, Ismail I, Mohd Suan MA, Ahmad F, Wan Khazim WK, Othman Z, et al. Incidence and mortality rates of colorectal cancer in Malaysia. *Epidemiol Health*. 2016;38:e2016007
26. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):177-93.
27. Singh GK, Miller BA, Hankey BF. Changing area socioeconomic patterns in U.S. cancer mortality, 1950-1998: Part II–Lung and colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:916-925.
28. de Carvalho AM, César CLG, Fisberg RM, Marchioni DM. Meat consumption in Sao Paulo–Brazil: trend in the last decade. *PloS one*. 2014;9(5):e96667.
29. Azevedo E Silva G, de Moura L, Curado MP, Gomes Fda S, Otero U, Rezende LF, et al. The Fraction of Cancer Attributable to Ways of Life, Infections, Occupation, and Environmental Agents in Brazil in 2020. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148761.
30. Gu MJ, Huang QC, Bao CZ, Li YJ, Li XQ, Ye D, Ye ZH, Chen K, Wang JB. Attributable causes of colorectal cancer in China. *BMC Cancer*. 2018;18:38.
31. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 2011. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br. J. Cancer* 105(Suppl. 2):S77–81.

32. Moskal A, Freisling H, Byrnes G, et al. Main nutrient patterns and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Br J Cancer*. 2016; 115(11): 1430-1440.
33. Abar L, Vieira AR, Aune D, Sobiecki JG, Vingeliene S, Polemiti E, et al. Height and body fatness and colorectal cancer risk: an update of the WCRF–AICR systematic review of published prospective studies. *Eur J Nutr*. 2017:1-20.
34. Monteiro CA, Conde W. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: Nordeste e Sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43:186-94.
35. Malta DC, Santos MAS, Andrade SSCA, Oliveira TP, Stopa SR, Oliveira MM, et al. Time trend in adult obesity indicators in Brazilian state capitals, 2006–2013. *Science Collective Health*. 2016;21:1061–1069.
36. Monteiro CA, Cavalcante TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull World Health Org*. 2007;85(7):527-34.
37. Silva ST, Martins MC, Faria FR, Cotta RMM. Combating Smoking in Brazil: the strategic importance of government actions. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2014;19(2):539-52.
38. Malta DC, Oliveira TP, Luz M, Stopa SR, Silva Junior JB, Reis AAC. Tendências de indicadores de tabagismo nas capitais brasileiras, 2006 a 2013. *Ciênc Saúde Coletiva* 2015; 20(3): 631-40.
39. Munhoz TN, Santos IS, Nunes BP, Mola CL, Silva ICM, Matijasevich A. Tendências de consumo abusivo de álcool nas capitais brasileiras entre os anos de 2006 a 2013: análise das informações do VIGITEL. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2017;33(7).

40. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1579–1589.
41. Kono S. Secular trend of colon cancer incidence and mortality in relation to fat and meat intake in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:127-32.
42. Kuriki K, Tajima K. The increasing incidence of colorectal cancer and the preventive strategy in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006;7:495–501.
43. van Steenbergen LN, Lemmens VE, Louwman MJ, Straathof JW, Coebergh JW: Increasing incidence and decreasing mortality of colorectal cancer due to marked cohort effects in southern Netherlands. *Eur J Cancer Prev.* 2009, 18: 145-152.
44. Nascimento C, Mariëlle A, de Azevedo MB, José R, Galvão CL, Johan P. Use, Access, And Equity In Health Care Services In São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2017; 33(4):e00078015.
45. Oliveira AG, Curado MP, Koechlin A, Oliveira JCd. Incidence and mortality from colon and rectal cancer in Midwestern Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2016;19(4):779-90.
46. Maida M, Macaluso FS, Ianiro G, et al. Screening of colorectal cancer: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17:1131-1146.
47. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer.* 2014;120:1290-2314.
48. São Paulo (SP). Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiologia e Informação - CEInfo. Boletim ISA Capital 2015, nº 9, 2017: Rastreamento de Câncer colorretal. São Paulo: CEInfo; 2017, 20 p.
49. Douaiher J, Ravipati A, Grams B, Chowdhury S, Alatis O, Are C. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *J Surg Oncol.* 2017;115(5):619–30.

Tabela 1 - Número de casos e taxas padronizadas de incidência e mortalidade, por sexo e faixa etária. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2013.

Age groups	Incidence				Mortality			
	Male		Female		Male		Female	
	n	ASR	n	ASR	n	ASR	n	ASR
00-29	283	0.55	317	0.59	71	0.14	69	0.13
30-39	844	6.54	1,023	7.22	213	1.65	260	1.84
40-49	1,982	19.57	2,579	22.18	623	6.16	742	6.39
50-59	4,267	59.44	4,538	51.83	1,472	20.53	1,524	17.40
60-69	5,886	140.29	5,536	98.45	2,301	54.88	2,141	38.06
70 +	8,387	276.42	10,527	200.52	4,519	147.50	5,739	105.58
Total	21,649	29.67	24,52	23.44	9,199	12.61	10,475	9.51

Figura 1 - Razão masculino-feminino (M/F) da incidência e mortalidade do câncer colorretal, por sexo. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2003 e 2009-2013.

Figura 2 - Razão da faixa etária (referência: faixa etária entre 30 e 39 anos) da incidência e mortalidade de câncer colorretal, por sexo. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2003 e 2009-2013.

Tabela 2 - Mudança Percentual Anual Média (AAPC) da incidência e mortalidade de câncer colorretal, por sexo e faixa etária. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2013.

Age groups	AAPC (95%CI)			
	Incidence		Mortality	
	Male	Female	Male	Female
00-29	2.2 (0.4;4.0)	6.1 (4.3;7.9)	-1.1 (-2.7;0.4)	0.7 (-1.1;2.5)
30-39	0.4 (-0.3;1.1)	3.7 (2.3;5.1)	-2.0 (-3.4;-0.6)	-2.8 (-4.2;-1.3)
40-49	2.1 (0.9;3.4)	1.5 (0.9;2.1)	0.9 (0.6;1.2)	1.4 (0.9;1.9)
50-59	1.2 (0.4;2.0)	1.4 (0.3;2.7)	1.2 (0.5;1.9)	1.8 (1.4;2.1)
60-69	0.2 (-0.4;0.8)	1.2 (0.3;2.2)	0.8 (0.2;1.4)	-0.2 (-0.6;0.3)
70 +	-0.0 (-0.4;0.3)	-0.5 (-1.1;0.0)	1.1 (0.7;1.5)	0.0 (-0.1;0.2)
Total	0.3 (-0.6;1.2)	0.9 (0.3;1.5)	1.0 (0.8;1.3)	0.2 (0.1;0.5)

Figura 3 - Taxas padronizadas de incidência e mortalidade por câncer e tendência ao câncer colorretal, por sexo. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2013.

Figura 4 - Taxas específica por idade de incidência e mortalidade por câncer colorretal por coorte de nascimento e sexo. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2013.

Figura 5 - Efeitos de idade, período e coorte da incidência e mortalidade de câncer colorretal, por sexo. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2013.

Tabela 3 - Modelos Idade-Período-Coorte de incidência e mortalidade de câncer colorretal por sexo. Cidade de São Paulo, Brasil, 1999-2013.

Model	Male				Female			
	Resid df	Resid Dev	Deviance	p	Resid df	Resid Dev	Deviance	p
Incidence								
Age	25	65.382			26	80.338		
Age-drift	24	65.381	0.001	0.982	25	79.307	10.312	0.310
Age-Cohort	21	53.929	114.524	0.010	22	51.769	275.387	0.005
Age-Period-Cohort	20	44.139	97.896	0.002	21	44.702	70.667	0.009
Age-Period	23	57.511	-133.715	0.004	24	75.046	-303.445	<0.001
Age-drift	24	65.381	-78.705	0.005	25	79.307	-42.609	0.039
Mortality								
Age	26	32.750			26	33.775		
Age-drift	25	22.243	105.072	0.001	25	33.201	0.574	0.449
Age-Cohort	22	21.057	11.858	0.756	23	28.235	49.664	0.083
Age-Period-Cohort	21	20.580	0.4771	0.490	22	27.064	11.704	0.279
Age-Period	24	21.956	-13.760	0.711	24	31.417	-43.527	0.113
Age-drift	25	22.243	-0.2870	0.592	25	33.201	-17.840	0.182

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo geral desta tese foi estudar o câncer colorretal no município de São Paulo e no Brasil, por meio de um estudo ecológico. Para tal, foram utilizados dados provenientes do Registro de Base Populacional e do Sistema de Informação sobre Mortalidade.

Os dados secundários permitem descrever as taxas e as tendências temporais, tanto da incidência, quanto para mortalidade. Os resultados dessas análises podem contribuir no conhecimento da etiologia da doença e subsidia ações na área de vigilância do câncer. Entretanto, como os estudos ecológicos utilizam dados coletados e disponibilizados publicamente, é necessário avaliar a qualidade dos dados. Dentre os indicadores avaliados, há o percentual de dados ignorados de idade, que, neste estudo, foi adequado (<10%). No entanto, quando há um percentual maior que 10% de dados ignorados, a solução seria aplicar a técnica de imputação de dados. O Manuscrito 1 comparou duas técnicas.

No Manuscrito 1 foram simuladas bases de dados com diversos percentuais de idade ignorada e comparadas duas técnicas de correção. Entre os achados, verifica-se que em bases de dados com mais de 05% de dados ignorados deve ser aplicada alguma técnica de correção. Além disso, foram comparadas duas técnicas de correções. O fator de correção, técnica utilizada pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), foi de simples aplicação, entretanto, permite a correção apenas para taxa padronizada para o total da população. A imputação múltipla permitiu a correção tanto da taxa padronizada para toda população, quanto por faixa etária, por atribuir idade aos dados faltantes. Entretanto, esta técnica deve ser utilizada com parcimônia, pois pode subestimar faixas etárias mais jovens.

No Manuscrito 2 foram analisadas as taxas de mortalidade por câncer colorretal no Brasil e Unidades da Federação. Devido à relação do câncer colorretal com o nível socioeconômico, foram propostos modelos ajustados pelos indicadores Produto Interno Bruto *per capita* e Coeficiente de Gini. Além disso, devido às diferenças quanto a mortalidade por

causa mal definida entre os Estados, as tendências também foram ajustadas por este indicador. Os achados revelaram tendência de aumento da mortalidade em alguns estados em homens e mulheres, mesmo após ajuste por esses indicadores.

Por fim, no Manuscrito 3, a incidência e a mortalidade por câncer colorretal foram descritas para o município de São Paulo e analisadas as tendências através do modelo de idade-período-coorte e modelo *Jointpoint*. A incidência no município é intermediária quando comparada a outras regiões no mundo. Na comparação das incidências identificou diferenças segundo sexo e faixa etária. Entretanto, não houve diferenças quanto aos períodos analisados e a incidência apresentou aumento entre jovens. Também foram observadas diferenças na mortalidade, segundo sexo e faixa etária.

Concluindo, neste estudo foram observadas desigualdades para a mortalidade. Observou-se associação das condições socioeconômicas com a mortalidade por câncer colorretal. Por outro lado, no município de São Paulo, na incidência houve diferenças segundo sexo, sendo que o risco em homens foi maior a partir dos 30 anos, além das diferenças segundo as faixas etárias estudadas. Além disso, a mortalidade foi maior em homens em todas as faixas etárias estudadas.

6. CONCLUSÕES

1. Bases com 5% ou mais de dados faltantes de idade apresentam taxas de incidência subestimadas. As técnicas de correção foram úteis para corrigir as subestimativas. Entretanto, quando o interesse é corrigir taxas de incidência específicas por idade, é necessário utilizar a imputação múltipla de dados.
2. As taxas de mortalidade por câncer colorretal no Brasil apresentam diferenças segundo Unidade Federativa, tanto em homens, quanto em mulheres.
3. Ao analisar a tendência, mesmo após o ajuste por indicadores socioeconômico e de taxa de mortalidade por causa mal definida, a tendência de mortalidade manteve-se significativa em alguns estados, para ambos os sexos. Esses achados evidenciam o impacto das condições socioeconômicas no acesso aos serviços de saúde.
4. O município de São Paulo apresenta taxas intermediárias quando comparado à outras regiões do mundo. Homens apresentaram taxas superiores às mulheres, a partir dos 50 anos. Também houve diferenças segundo faixa etária, sendo a maior diferença entre mulheres. Esses achados podem se relacionar às diferentes prevalências dos fatores de risco.
5. A tendência da incidência foi crescente e apresentou diferenças segundo sexo e faixa etária. Além disso, assim como observado em outros países, a incidência foi crescente entre os mais jovens, em ambos os sexos.
6. Quanto à mortalidade, verificou-se as diferenças segundo sexo e faixa etária, sendo maior em homens e com aumento com a idade.

7. REFERÊNCIAS

1. Hamilton SR, Rubio CA, Vogelstein B, Sobin LH, Kudo S. Fogt F, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Rubio CA, Vogelstein B, Sobin LH, Kudo S. Fogt F, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (editores). Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press. 2000; p. 103-44.
2. Bosman F, Carneiro F, Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2010.
3. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(10):1539-51.
4. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: pathologic aspects. J Gastrointest Oncol. 2012;3(3):153.
5. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol. 2003;16(4):376.
6. Santos Jr JCM. Anal canal and colorectal cancer: current features II – colorectal cancer-risks factors and prevention. Rev Bras Coloproctol. 2007;27(4):459-73.
7. Coudry RA, Cunha IW, Soares FA. Anatomia patológica de pólipos e câncer colorretal. In: Rossi BM, Nakagawa WT, Ferreira FO, Aguiar Junior S, Lopes A (editores). Câncer de Cólon, Reto e Ânus. São Paulo: Lemar e Tecmedd Editora, 2004. p. 105-124.
8. Welton ML, Lambert R, Bosman FT. Tumours of the anal canal. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010. pp. 183–93.

9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-E386.
10. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3:524.
11. Jung K-W, Won Y-J, Kong H-J, Oh C-M, Cho H, Lee DH, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat.* 2015;47(2):127.
12. Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(2):115-32.
13. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, Rosenberg PS, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974–2013. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(8).
14. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):177-93.
15. DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, Miller KD, Fedewa SA, Alcaraz KI, et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: progress and opportunities in reducing racial disparities. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):290-308.
16. Díaz MP, Osella AR, Aballay LR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Butinof M, et al. Cancer incidence pattern in Cordoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18(4):259-66.
17. INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. 2014; Rio de Janeiro:INCA, 124p.

18. Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo. Câncer em São Paulo 2008-2012: incidência, mortalidade e tendência de câncer no Município de São Paulo. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2015.
19. Zarate A, Alonso F, Garmendia M, López-Köstner F. Increasing crude and adjusted mortality rates for colorectal cancer in a developing South American country. *Colorectal Dis.* 2013;15(1):47-51.
20. Piñeros M, Hernández G, Bray F. Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia. *Cancer.* 2004;101(10):2285-92.
21. Shin A, Jung KW, Won YJ: Colorectal cancer mortality in Hong Kong of China, Japan, South Korea, and Singapore. *World J Gastroenterol.* 2013;19(7):979.
22. Brasil. Instituto Nacional do Câncer. Atlas Online de Mortalidade [Internet]. [acesso 20 out 2017]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml>
23. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017;66:683-691.
24. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
25. Oh CM, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Cho H, Lee JK, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2013. *Cancer Res Treat.* 2016;48:436–50.
26. Katanoda K, Hori M, Matsuda T, Shibata A, Nishino Y, Hattori M, et al. An updated report on the trends in cancer incidence and mortality in Japan, 1958–2013. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45:390–401.

27. Guimarães RM, Muzi CD, Boccolini CS, Boccolini PMM, Boeira SF. Tendência da mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil segundo sexo, 1980–2009. *Cad Saúde Colet (Rio J.)*. 2012;20:121-7.
28. Austin H, Henley SJ, King J, Richardson LC, Ehemann C. Changes in colorectal cancer incidence rates in young and older adults in the United States: what does it tell us about screening. *Cancer Causes Control*. 2014;25(2):191-201.
29. Bailey CE, Hu C-Y, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA surg*. 2015;150(1):17-22.
30. Young JP, Win AK, Rosty C, Flight I, Roder D, Young GP, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer in Australia over two decades: report and review. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:6–13.
31. Rossi BM, Coudry RA, Barrozo JJ. Epidemiologia, Etiologia e Patogênese do Câncer Colorretal. In: Perez RO, Cotti GCC (coordenadores) *Manual de câncer de cólon, reto e ânus: aspectos práticos*. São Paulo: Office Editora; 2012. p. 3-8.
32. Valadão M, Castro LS. Colorectal hereditary cancer-update. *Rev Col Bras Cir*. 2007;34(3):193-200.
33. Cooper RA, Cooper MA, McGinley EL, Fan X, Rosenthal JT. Poverty, wealth, and health care utilization: a geographic assessment. *J Urban Health*. 2012;89(5):828-847.
34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Um panorama da saúde no Brasil: acesso e utilização de serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde, 2008: pesquisa nacional por amostra de domicílios*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010.
35. Travassos C, Martins M. Uma revisão sobre conceitos de acesso e utilização de serviços de saúde. *Cad Saúde Pública* 2004; 20(Supl 2):S190-S198.

36. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung M-K. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015;21:5167–5175.
37. Slattery ML, Potter JD, Curtin K, Edwards S, Ma KN, Anderson K, et al. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res*. 2001;61(1):126-30.
38. Foster PA. O estrogen and colorectal cancer: mechanisms and controversies. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(6):737-49.
39. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(11):1931-43.
40. Rossi BM, Ferreira FO, Nakagawa WT, Garcia SZ, David Filho WJ, Lopes A. Adenocarcinoma do cólon. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF (org). *Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia*. 2. ed. São Paulo:Âmbito Editores; 2002. p. 575-9.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Falando sobre câncer do intestino*. Rio de Janeiro: INCA; 2003.
42. Carneiro Neto JD, Barreto JBP, Freitas NS, Queiroz MA. Colorectal cancer: clinical and anatomopathological features in patients below 40 years of age. *Rev bras coloproctol*. 2006;26(4):430-5.
43. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2014–2016*. Atlanta:American Cancer Society;2014:1-32.
44. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2011–2013*. Atlanta:American Cancer Society; 2011.
45. Rossi BM, Ferreira FO, Nakagawa WT, Rocha JCC, Lopes A. Câncer colorretal hereditário: Identificação de famílias, testes de predisposição e tratamento. In:Kowalski

- LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF (editores). Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia. 2. ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2002. p. 588–93.
46. Proscurshim I, Sobrado CW. Prevenção e Rastreamento do Câncer Colorretal. In: Perez RO, Cotti GCC (coord) Manual de câncer de cólon, reto e ânus: aspectos práticos. São Paulo: Office Editora; 2012. p. 9-16.
 47. Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1375-89.
 48. Campos FGCM. Câncer Colorretal Hereditário. In: Perez RO, Cotti GCC (coord). Manual de câncer de cólon, reto e ânus: aspectos práticos. São Paulo: Office Editora; 2012. p. 17-32.
 49. Neves FJ, Mattos IE, Koifman RJ. Mortalidade por câncer de cólon e reto nas capitais brasileiras no período 1980-1997. *Arq Gastroenterol*. 2005;63-70.
 50. Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ, Taddei JAdAC, et al. Diet and cancer: an epidemiological view. *Braz J Nutr*. 2004;17(4):491-505.
 51. Zandonai AP, Sonobe HM, Sawada NO. The dietary risk factors for colorectal cancer related to meat consumption. *Rev Esc Enferm USP*. 2012;46(1):234-9.
 52. Azeem S, Gillani SW, Siddiqui A, Jandrajupalli SB, Poh V, Syed Sulaiman S. Diet and colorectal cancer risk in Asia--A systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(13):5389-96.
 53. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1599-600.

54. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Sinha R. A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *PLoS medicine*. 2007;4(12):e325.
55. Carr PR, Walter V, Brenner H, Hoffmeister M. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;138(2):293-302.
56. Cantwell M, Elliott C. Nitrates, Nitrites and Nitrosamines from Processed Meat Intake and Colorectal Cancer Risk. *J Clin Nutr Diet*. 2017;3(4):27.
57. Knekt P, Järvinen R, Dich J, Hakulinen T. Risk of colorectal and other gastrointestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. *Int J Cancer*. 1999;80(6):852-6.
58. Joshi AD, Kim A, Lewinger JP, Ulrich CM, Potter JD, Cotterchio M, et al. Meat intake, cooking methods, dietary carcinogens, and colorectal cancer risk: findings from the Colorectal Cancer Family Registry. *Cancer Med*. 2015;4(6):936-52.
59. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Bodymass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5,24 million UK adults. *The Lancet*. 2014;384(9945):755-65.
60. De Ridder J, Julián-Almárcegui C, Mullee A, Rinaldi S, Van Herck K, Vicente-Rodríguez G, et al. Comparison of anthropometric measurements of adiposity in relation to cancer risk: a systematic review of prospective studies. *Cancer Causes Control*. 2016;27(3):291-300.
61. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580.

62. Jayasekara H, MacInnis RJ, Room R, English DR. Long-term alcohol consumption and breast, upper aero-digestive tract and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Alcohol*. 2015;51(3):315-30.
63. Cross AJ, Boca S, Freedman ND, Caporaso NE, Huang W-Y, Sinha R, et al. Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*. 2014;35(7):1516-22.
64. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, Van Den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *Jama*. 2005;294(22):2849-57.
65. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029-43. E10.
66. Faivre J, Bouvier A-M, Bonithon-Kopp C. Epidemiology and screening of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16(2):187-99.
67. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):603-12.
68. Nakagawa WT, Rossi BM, Ferreira FO, Aguiar Jr S, Garcia SZ, Ferrigno R, et al. Adenocarcinoma do Reto. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF (org). *Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia*. 2. ed. São Paulo:Âmbito Editores; 2002. p. 580-3.
69. Martins SJ, Costa SRP. Carcinoma colorretal. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 151-61.
70. Júnior L, Fenner H, Bonardi MA, Schiochet VJC, Baldin Júnior A, Carmes ER, et al. Importância da colonoscopia no rastreamento de pólipos e câncer colorretal em pacientes portadores de pólipos retais. *Rev Bras Colo-Proctol*. 2005;25(3):226–34.

71. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:88-105.
72. Fang CB. Rastreamento do câncer colorretal. *Ver Assoc Med Bras.* 2002;48(4):286-6.
73. Coburn MC, Pricolo VE, Soderberg CH. Factors affecting prognosis and management of carcinoma of the colon and rectum in patients more than eighty years of age. *J Am Coll Surg.* 1994;179(1):65-9.
74. Chen HS. Curative Resection of Colorectal Adenocarcinoma: Multivariate Analysis of 5-Year Follow-up. *World Journal of Surgery.* 1999;23(12):1301-6.
75. Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(1):15-24.
76. Farhoud S, Bromberg SH, Barreto E, Godoy AC. Clinical and macroscopic variables of colorectal carcinoma that influence the prognosis. *Arq Gastroenterol.* 2002;39(3):163-72.
77. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 2008;9(8):730-56.
78. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet.* 2018;391 (10125):1023-75.
79. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Seo HG, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. *Cancer Res Treat.* 2013;45(1):1-14.

80. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One*. 2013;8(7):e68077.
81. Coleman M, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population based cancer registry data. *The Lancet*. 2011;377(9760):127-38.
82. Maringe C, Walters S, Rachet B, Butler J, Fields T, Finan P, et al. Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries: a population-based study of patients diagnosed during 2000–2007. *Acta Oncologica*. 2013;52(5):919-32.
83. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE- 5 - a population-based study. *Lancet oncol*. 2014;15(1):23-34.
84. Malta DC, da Silva JB. Policies to promote physical activity in Brazil. *The Lancet*. 2012;380(9838):195-6.
85. Duncan BB, Chor D, Aquino EM, Bensenor IM, Mill JG, Schmidt MI, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. *Rev Saude Pública*. 2012;46:126-34.
86. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
87. Malta DC, Moura EC, Morais Neto OL. Gender and schooling inequalities in risk and protective factors for chronic diseases among Brazilian adults, through telephone survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2011;14:125-35.

88. Longo GZ, Neves Jd, Castro TGd, Pedroso MRdO, Matos IB. Prevalência e distribuição dos fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis entre adultos da cidade de Lages (SC), sul do Brasil, 2007. *Rev Bras Epidemiol.* 2011;14:698-708.
89. Francisco PMSB, Segri NJ, Barros MBA, Malta DC. Desigualdades sociodemográficas nos fatores de risco e proteção para doenças crônicas não transmissíveis: inquérito telefônico em Campinas, São Paulo. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;24:7-18.
90. Carvalho AT, Malta DC, Barros MBA, Oliveira PNFP, Mendonça DMMV, Barros H. Desigualdades na autoavaliação de saúde: uma análise para populações do Brasil e de Portugal. *Cad Saúde Pública.* 2015;31:2449-61.
91. Adler NE, Boyce WT, Chesney MA, Folkman S, Syme SL. Socioeconomic inequalities in health: no easy solution. *Jama.* 1993;269(24):3140-5.
92. Viacava F, Bellido JG. Condições de saúde, acesso a serviços e fontes de pagamento, segundo inquéritos domiciliares. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2016;21:351-70.
93. Kogevinas M, Porta M. Socioeconomic differences in cancer survival: a review of the evidence. *IARC scientific publications.* 1997;138(138):177-206.
94. Ribeiro AA, Nardocci AC. Desigualdades socioeconômicas na incidência e mortalidade por câncer: revisão de estudos ecológicos, 1998-2008. *Saúde Soc.* 2013;22:878-91.
95. Sharpe KH, McMahon AD, Raab GM, Brewster DH, Conway DI. Association between socioeconomic factors and cancer risk: a population cohort study in Scotland (1991-2006). *PLoS One.* 2014;9(2):e89513.
96. Krieger N, Chen JT, Waterman PD, Soobader M-J, Subramanian S, Carson R. Geocoding and monitoring of US socioeconomic inequalities in mortality and cancer incidence: does the choice of area-based measure and geographic level matter? the Public Health Disparities Geocoding Project. *Am J Epidemiol.* 2002;156(5):471-82.

97. Jansen L, Eberle A, Emrich K, Gondos A, Holleczech B, Kajüter H, et al. Socioeconomic deprivation and cancer survival in Germany: an ecological analysis in 200 districts in Germany. *Int J Cancer*. 2014;134(12):2951-60.
98. Coleman M, Rachet B, Woods L, Mitry E, Riga M, Cooper N, et al. Trends and socioeconomic inequalities in cancer survival in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer*. 2004;90(7):1367.
99. Boing AF, Antunes JLF. Condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática de literatura. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16:615-22.
100. Azevedo e Silva G, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR. Epidemiologia do Câncer. In: Almeida Filho N, Barreto ML. *Epidemiologia e Saúde: fundamentos, métodos, aplicações*. 1o ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 501-14.
101. Wünsch Filho V, Ferreira Antunes JL, Fernando Boing A, Lorenzi RL. Perspectivas da investigação sobre determinantes sociais em câncer. *Physis*. 2008;18(3):427-50.
102. Barbosa IR, Costa ÍCC, Pérez MMB, de Souza DLB. Desigualdades socioeconômicas e mortalidade por câncer: um estudo ecológico no Brasil. *Rev Bras Promoç Saúde*. 2016;29(3):350-6.
103. Diniz CSG, Pellini ACG, Ribeiro AG, Tedardi MV, de Miranda MJ, Touse MM, et al. Breast cancer mortality and associated factors in São Paulo State, Brazil: an ecological analysis. *BMJ open*. 2017;7(8):e016395.
104. Ferreira MAF, Gomes MN, Michels FAS, Dantas AA, Latorre MRDO. Desigualdade social no adoecimento e morte por câncer de boca e orofaríngeo no Município de São Paulo, Brasil: 1997 a 2008. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(9):1663-73.
105. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO, Schootman M, Zauber AG, Hollenbeck AR, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(18):1353-62.

106. Hastert TA, Beresford SA, Sheppard L, White E. Disparities in cancer incidence and mortality by area-level socioeconomic status: a multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(2):168-76.
107. Dejardin O, Bouvier A, Faivre J, Bouteux S, De Pourville G, Launoy G. Access to care, socioeconomic deprivation and colon cancer survival. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(10):940-9.
108. Hole D, McArdle C. Impact of socioeconomic deprivation on outcome after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89(5):586-90.
109. Curado MP, de Souza DLB. Cancer burden in Latin America and the Caribbean. *Ann Glob Health*. 2014;80(5):370-7.
110. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer*. 2009;125(1):171-80.
111. Bishehsari F, Mahdavinia M, Vacca M, Malekzadeh R, Mariani-Costantini R. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6055.
112. Woods L, Rachet B, Coleman M. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol*. 2005;17(1):5-19.
113. Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Ghafoor A, et al. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(2):78-93.
114. McCaffery K, Wardle J, Nadel M, Atkin W. Socioeconomic variation in participation in colorectal cancer screening. *J Med Screen*. 2002;9(3):104-8.

115. Whynes D, Frew E, Manghan C, Scholefield J, Hardcastle J. Colorectal cancer, screening and survival: the influence of socio-economic deprivation. *Public health*. 2003;117(6):389-95.
116. Gordis L. *Epidemiology*. Saunders. Elsevier; 2009.
117. World Health Organization. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde; 10ª Revisão*. CBCD, São Paulo; 1995.
118. Rede Interagencial de Informação para a Saúde (Ripsa). *Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações*. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008. 2. Ed.
119. Laurenti R, Mello Jorge MHP, Lebrão ML, Gotlieb SLD. *Estatísticas de Saúde*. São Paulo: EPU; 2005.
120. Segi M. *Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950–57)*. Sendai, Japan: Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, 1960.
121. Doll R, Payne P, Waterhouse JAH, eds. *Cancer incidence in five continents, vol. I*. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer, 1966.
122. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol* 2001;4:145-52.
123. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for Joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19: 335-351.
124. Smith TR, Wakefield J. A review and comparison of age–period–cohort models for cancer incidence. *Statistical Science*. 2016;31(4):591-610.
125. Robertson C, Boyle P. Age–period–cohort analysis of chronic disease rates. I: modelling approach. *Stat Med*. 1998;17(12):1305-23.
126. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: age–period–cohort models. *Stat Med*. 1987;6(4):469-81.

127. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics*. 1983;31:1-24.
128. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health*. 1991;12(1):425-57.
129. Carstensen B. Age-period-cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med*. 2007;26(15):3018-45.
130. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al., eds. *Cancer incidence in five continents, vol. X*. Lyon: IARC, 2013.
131. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al., eds. *Cancer incidence in five continents, vol. IX*. Lyon: IARC, 2007. IARC Scientific Publications No. 160.
132. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: Wiley;1987.
133. Nunes LN, Klück MM, Fachel JMG. Uso da imputação múltipla de dados faltantes: uma simulação utilizando dados epidemiológicos. *Cad Saúde Pública* 2009; 25:268-78.
134. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30(4):377-99.
135. Schenker N, Taylor JMG. Partially parametric techniques for multiple imputation. *Computational Statistics and Data Analysis* 1996; 22:425-446.
136. Horton NJ, Kleinman KP. Much ado about nothing: a comparison of missing data methods and software to fit incomplete data regression models. *Am Stat* 2007;61:79-90.
137. van-Buuren S, Oudshoorn C. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011;45:1-67.
138. Nunes LN, Klück MM, Fachel JMG. Comparação de métodos de imputação única e múltipla usando como exemplo um modelo de risco para mortalidade cirúrgica. *Rev Bras Epidemiol* 2010; 13:596-606.
139. Rubin DB. Multiple imputation after 18+ years. *J Am Stat Assoc* 1996; 91:473-89.

8. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de coleta do Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo

Ministério da Saúde Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo Secretaria Municipal de Saúde Universidade de São Paulo			
Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo			
			Nº do registro hospital
			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Nome completo do paciente _____			

Nome da mãe _____			

Data Nascimento	____/____/____	Idade	____
Sexo	<input type="text"/> 1	Masc.	<input type="text"/> 2
		Fem.	
Cor			
<input type="text"/> 1	Branca	<input type="text"/> 2	Negra
<input type="text"/> 3	Parda	<input type="text"/> 4	Amarela
<input type="text"/> 9	Ignorado		
Estado Civil			
<input type="text"/> 1	Solt.	<input type="text"/> 2	Cas.
<input type="text"/> 3	Viúva	<input type="text"/> 4	Div.
<input type="text"/> 9	Ignorado		
Nacionalidade	_____		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Naturalidade	_____		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Residência	_____		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Profissão	_____		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Fonte de notificação	_____		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Topografia (localização) _____			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Morfologia (tipo histológico) _____			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Meio de Diagnóstico		Estadiamento	
<input type="text"/> 1	Histológico	<input type="text"/> 5	Clinico
<input type="text"/> 2	Citológico	<input type="text"/> 6	Necrópsia
<input type="text"/> 3	Cirúrgico	<input type="text"/> 7	Outros
<input type="text"/> 4	Raio X	<input type="text"/> 9	Ignorado
		T	<input type="text"/> <input type="text"/>
		N	<input type="text"/> <input type="text"/>
		M	<input type="text"/> <input type="text"/>
		EC	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		FIGO	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Informação	
		<input type="text"/> 1	Notificação
		<input type="text"/> 2	Atestado de Óbito
Data do Primeiro Diagnóstico	Data Última Informação	Data do Óbito	Coletador
____/____/____	____/____/____	____/____/____	_____

Anexo 2. Aprovação pelo Comitê Técnico Assessor do Registro de Câncer de Base Populacional do Município de São Paulo

Universidade de São Paulo – USP
Faculdade de Saúde Pública – FSP
Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo – RCBP SP

São Paulo, 11 de março de 2015.

Prezado Max Moura

Informamos que o projeto de pesquisa intitulado: "Análise de sobrevida em pacientes com câncer colorretal na cidade de São Paulo" foi aprovado pelo Comitê Técnico Assessor do Registro de Câncer de Base Populacional do Município de São Paulo em reunião ordinal ocorrida na data de 11/03/2015.

Atenciosamente,

Maria do Rosario Dias de Oliveira Latorre
Coordenadora do RCBP-SP

Anexo 3. Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise de sobrevida em pacientes com câncer colorretal na cidade de São Paulo

Pesquisador: Max Moura de Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45584715.7.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.131.823

Data da Relatoria: 19/06/2015

Anexo 4. Aprovação do artigo “Simulação e comparação de técnicas de correção de dados incompletos de idade para o cálculo de taxas de incidência”.

CSP CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

Rio de Janeiro, 16 de abril de 2018.

Ilmo(a) Sr(a). Max Moura de Oliveira:

Em nome do Conselho Editorial de Cadernos de Saúde Pública, comunicamos que o artigo de sua autoria, em colaboração com Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, Luana Fiengo Tanaka, Maria Paula Curado, intitulado "Simulação e comparação de técnicas de correção de dados incompletos de idade para o cálculo de taxas de incidência", foi aprovado quanto ao seu mérito científico.

A conclusão do processo editorial de seu artigo dependerá da avaliação técnico-editorial com vistas a detectar dúvidas de formatação, referências bibliográficas, figuras e/ou tabelas. Comunicação nesse sentido lhe será enviada oportunamente.

Atenciosamente,

Marília Sá Carvalho

Cláudia Medica Coeli

Luciana Dias de Lima
Editoras

Anexo 5. Aprovação do artigo “Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros”.

REVISTA BRASILEIRA DE EPIDEMIOLOGIA
BRAZILIAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY

Ref.: 4170-17

São Paulo, 14 de agosto de 2017.

Ilmo. Sr.
Max Moura de Oliveira
Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo

Ref.: RBEPID-4117

Prezado Colaborador,

Vimos comunicar a V.Sa. o resultado da apreciação do trabalho de sua autoria, intitulado
"Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros".

A Editoria Científica **aprovou** o artigo, após reformulação.

Agradecendo a valiosa atenção e colaboração, despedimo-nos.

Atenciosamente,

Márcia Furquim de Almeida, Mario Vianna Vettore, Moisés Goldbaum
Editores Científicos

Currículo Lattes do aluno

[English](#)

[XML](#)

[Dados gerais](#)
[Formação](#)
[Atuação](#)
[Produções](#)
[Educação e Popularização de C & T](#)
[Eventos](#)
[+](#)

Max Moura de Oliveira

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7699001066097321>
Última atualização do currículo em 27/03/2018

Graduado em Enfermagem e Licenciatura - UFF. Especialista em Enfermagem em Saúde Coletiva sob os moldes de Residência - Convênio UFF/UNIRIO/MS-NERJ e especialista em Gênero e Sexualidade - CLAM/IMS/UERJ. Mestre em Epidemiologia em Saúde Pública na subárea Filosofia e Ciências Sociais Aplicadas à Epidemiologia - ENSP/FIOCRUZ (CAPES 6). Foi treinando do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada ao SUS - EPISUS/SVS/MS, sendo bolsista CNPq. Tem experiência na área de Enfermagem e Saúde Pública, atuando principalmente nos seguintes temas: saúde coletiva, necessidades básicas, e na área de Vigilância Epidemiológica, com ênfase em vigilância de doenças não-transmissíveis. Atualmente consultor técnico na Coordenação Geral de Doenças e Agravos Não Transmissíveis - MS; epidemiologista no ACCamargo Cancer center e doutorando no Programa Saúde Pública, área Epidemiologia - FSP/USP (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome Max Moura de Oliveira

Nome em citações bibliográficas OLIVEIRA, M. M.;MOURA DE OLIVEIRA, M.;OLIVEIRA, MAX MOURA DE;OLIVEIRA, MAX;OLIVEIRA, MAX M.

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2015 Doutorado em andamento em Saúde Pública (Conceito CAPES 6).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Currículo Lattes do orientador

English

Dados gerais
Formação
Atuação
Projetos
Produções
Eventos
Orientações
Bancas
Citações
+

Maria do Rosario Dias de Oliveira Latorre

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/5543326971362158>

Última atualização do currículo em 14/08/2017

Possui graduação em Bacharel em Estatística pela Universidade de São Paulo (1978), Mestrado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1992) e Doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1996). Atualmente é Professora Titular do Departamento de Epidemiologia da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de probabilidade e estatística, com ênfase em probabilidade e estatística aplicadas, atuando principalmente nos seguintes temas: métodos estatísticos aplicados à epidemiologia e epidemiologia do câncer. *(Texto informado pelo autor)*

Identificação

Nome Maria do Rosario Dias de Oliveira Latorre

Nome em citações bibliográficas LATORRE MRDO;Latorre, Maria do Rosário Dias de Oliveira;Latorre, Maria do Rosário Dias O;Latorre, Maria do Rosário Dias de Oliveira;LATORRE MRDO;Longatto-Filho, Adhemar;LATORRE, M. R. D. O.;LATORRE, MARIA DO ROSARIO DO;DIAS DE OLIVEIRA LATORRE, MARIA DO ROSÁRIO;LATORRE, M.R.D.O.;LATORRE, MARIA DO ROSÁRIO DIAS DE OLIVEIRA;DO ROSÁRIO DIAS DE OLIVEIRA LATORRE, MARIA;LATORRE, M R D O;Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre;DIAS DE OLIVEIRA LATORRE, PHD, MARIA DO ROSÁRIO;LATORRE, MARIA DO ROSARIO D O;LATORRE, M. DO R. D. DE O.;LATTORRE, MARIA DO ROSÁRIO DIAS DE OLIVEIRA;LATORRE, MARIA DO ROSÁRIO DIAS DE OLIVEIRA;LATORRE, MARIA R.D.O.

Endereço

Endereço Profissional Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Epidemiologia.
Av. Dr. Arnaldo, 715
Cerqueira Cesar
05508-904 - São Paulo, SP - Brasil
(11) 3061-3744