

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

CHRISTIANE MARIA MEURER ALVES

**CÂNCER COLORRETAL – CARGA DA DOENÇA NO ESTADO DO MATO
GROSSO**

Juiz de Fora

2019

CHRISTIANE MARIA MEURER ALVES

Câncer colorretal – carga da doença no estado do Mato Grosso

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Juiz de Fora como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Rocha Bastos

Juiz de Fora

2019

CHRISTIANE MARIA MEURER ALVES

“Câncer Colorretal – Carga da Doença no Estado de Mato Grosso”.

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Aprovado em 21/08/2019



Ronaldo Rocha Bastos – UFJF



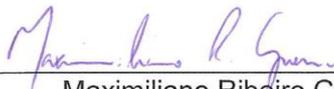
Noemi Dreyer Galvão – UFMT



Enrico Antonio Colosimo – UFMG



Maria Teresa Bustamante Teixeira – UFJF



Maximiliano Ribeiro Guerra – UFJF

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Alves, Christiane Maria Meurer.

Câncer Colorretal : Carga da Doença no Estado do Mato Grosso / Christiane Maria Meurer Alves. -- 2019.

154 f. : il.

Orientador: Ronaldo Rocha Bastos

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2019.

1. mortalidade. 2. incidência. 3. sobrevida. 4. câncer colorretal. I. Bastos, Ronaldo Rocha, orient. II. Título.

Dedicado à minha família

AGRADECIMENTOS

Ao meu brilhante e presente orientador, Prof. Dr. Ronaldo Rocha Bastos, ímpar em sua sabedoria, dedicação e respeito, sem o qual eu não teria enfrentado este novo desafio.

Aos imprescindíveis Vitor Gabriel Barra Souza e Pedro Cainelli de Oliveira Prado, pela imensa ajuda.

À disponibilidade e importantes contribuições dos professores membros da banca examinadora, Profª Drª Noemi Dreyer Galvão, Prof. Dr. Enrico Antônio Colosimo, Profª Drª Maria Teresa Bustamante Teixeira e Prof. Dr. Maximiliano Ribeiro Guerra.

À equipe da Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande, pela receptividade, gentileza e presteza na liberação dos dados, principalmente nas pessoas de Flávia Guimarães Dias, Paulo Cesar Fernandes de Souza e Alexandre Peron da Luz.

À Gilda e Maria Carolina, pela paciência e cumplicidade.

À minha mãe, primeiro exemplo da importância da busca do conhecimento, e às minhas irmãs.

Meu agradecimento e respeito aos pacientes que tiveram seus dados aqui avaliados.

A todos os indivíduos que, em algum momento de suas vidas, tiveram o diagnóstico de câncer e que foram obrigados a repensar suas vidas a partir da perspectiva da presença de uma doença ainda tão difícil, e a essa Força invisível que nos impulsiona a todos: pacientes, familiares e equipe multidisciplinar.

RESUMO

Introdução: O câncer colorretal apresenta mortalidade crescente no Brasil considerando o período de 1979 a 2015. O rastreamento pode reduzir a mortalidade da doença pela remoção de tumores iniciais ou pela remoção de lesões precursoras (pólipos) antes da sua transformação em lesão maligna. Apesar da importância da doença, não existem ações organizadas de rastreamento no país. Avalia-se aqui a tendência temporal e a tendência espaço-temporal da mortalidade por câncer colorretal no estado do Mato Grosso e a carga da doença nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande através do estudo da mortalidade, incidência e sobrevida. **Material e Métodos:** Para a análise de tendência temporal e espaço-temporal da mortalidade no estado do Mato Grosso foram utilizados os dados do DATASUS e aplicada a técnica de regressão linear simples. Posteriormente, as taxas foram log-transformadas para cálculo da mudança percentual anual, utilizando o pacote estatístico SPSS15.0. Para a relação espaço-temporal nas mesorregiões e microrregiões de saúde do estado, utilizou-se o modelo condicional autoregressivo (CAR) do pacote *CARBayesST* do *software* R. Os modelos ajustados são hierárquicos bayesianos com inferência baseada na simulação Monte Carlo via cadeia de Markov. Nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande, na análise da tendência de mortalidade, também foram usados os dados do DATASUS e o método de regressão linear simples e transformação log-linear. Os dados do Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) foram utilizados para as análises de incidência e sobrevida pelo câncer colorretal. Os dados do registro foram relacionados com os dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade nominados utilizando o *software* R e o Reclink. Na análise de tendência de incidência, novamente, foi utilizado o modelo de regressão linear. Para a sobrevida, as técnicas de estimação Kaplan-Meier, modelo de regressão de Cox e *net survival*. **Resultados:** A regressão linear mostrou aumento significativo da mortalidade global em ambos os sexos ($p < 0.05$), com aumento percentual anual principalmente na faixa etária < 45 anos (6,5% para homens e 6,61% para mulheres). A modelagem espaço-temporal, particularmente os modelos CARlinear e CARar, mostrou melhor ajuste e resultados mais consistentes em pequenas áreas (microrregiões), no caso de número pequeno de óbitos. O aumento de mortalidade em todos os estratos analisados foi evidenciado notadamente nas áreas de Cuiabá e Rondonópolis. Considerando apenas os municípios de Cuiabá e Várzea Grande, os resultados para a tendência de incidência não foram significativos. A mortalidade, por

sua vez, mostra tendência de aumento para ambos os sexos. Utilizando o método de Kaplan-Meier, a sobrevida em 5 anos foi maior entre as mulheres, na faixa etária de 45-54 anos e para os residentes do município de Cuiabá, mas as diferenças observadas não foram estatisticamente significativas. A net survival observada no RCBP foi de 47.7% (IC_{95%}: 43,4-51,8%) em 5 anos. **Discussão:** A utilização de dados secundários e a aplicação de modelos estatísticos encontra uma oportunidade favorável na caracterização de diversas patologias, particularmente o câncer, doença que sofre influência de vários fatores e que precisa ser observada no tempo e espaço. Estudos com abordagem biomédica da carga de doença oferecem uma visão global e podem ser úteis na construção de políticas públicas que tragam benefícios na prevenção e na oferta de serviços que possam contribuir para redução da incidência do câncer colorretal, aumento de sobrevida e redução de mortalidade. **Conclusão:** A associação de técnicas no estudo de incidência, mortalidade e sobrevida pode trazer informações adicionais importantes ao orientar a descentralização e pactuação a partir da compreensão do que ocorre nas pequenas áreas. Além disso, é evidente a importância da implantação, manutenção, atualização e disponibilidade dos dados dos Registros de Câncer para o melhor conhecimento do perfil da doença no nosso país.

Palavras Chave: mortalidade, incidência, sobrevida, câncer colorretal

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer presents increasing mortality trend in Brazil from 1979 to 2015. Early screening may reduce the mortality of the disease by removing initial lesions or before they evolve into malignant ones. In spite of the disease's importance, there are no organized screening actions in the country. Temporal and spatiotemporal trends of colorectal cancer mortality in the state of Mato Grosso and the burden of the disease in Cuiabá and Várzea Grande municipalities are assessed here through the analysis of mortality, incidence and survival. **Material and Methods:** To analyze the temporal and spatiotemporal trends of mortality in Mato Grosso State DATASUS data were used and linear regression modeling was applied, having the rates been later log-transformed to calculate the yearly percentage change using the statistical packet SPSS15.0. For the spatiotemporal trends in meso-regions and micro-regions in the state, a conditional autoregressive model (CAR) from the package *CARBayesST* of *software R* was used. The adjusted models are hierarchical bayesian with inference based on Monte Carlo simulation via Markov chain. In Cuiabá and Várzea Grande municipalities, DATASUS data were also used in the analysis of mortality trends, as well as linear regression modeling and log-linear transformation. Data from the *Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP)* were also used to analyze colorectal cancer incidence and survival. The database was confronted with the data of the *Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)* using *software R* and Reclink. By the same token, linear regression modeling for the incidence trends was used. Kaplan-Meier estimates, Cox regression models and net survival estimates were used to analyze survival. **Results:** The linear regression modeling exercise showed significant increase of global mortality for both genders ($p < 0.05$), with an increase in the yearly percentage especially in the age range <45 years (6,5% for men and 6,61% for women). The spatiotemporal modeling, particularly the CARlinear and CARar models, showed better adjustment and more consistent results for smaller areas (micro-regions). The increase in mortality in all strata analyzed was mainly observed in the micro-regions of Cuiabá e Rondonópolis. As for Cuiabá and Várzea Grande municipalities, there wasn't a statistically significant trend in incidence for colorectal cancer. Mortality, in turn, showed a trend of increase for both genders. Utilizing the Kaplan-Meier method, survival in five years was greater among women, in the 45-54 age range and for residents in Cuiabá, but the differences observed

were not statistically significant. The net survival estimated for the RCBP data was of 47.7% (IC_{95%}: 43,4-51,8%) in five years. **Discussion:** The use of secondary data and the application of statistical models find a favorable opportunity to characterize some pathologies, especially cancer, a multifactor-influenced disease that must be observed in time and space. Studies with biomedical approach of the burden of the disease provide a global vision to enable public policies that may benefit prevention and deliver better services for the reduction in colorectal cancer, an increase in survival and the reduction in mortality. **Conclusion:** The association of techniques in the study of incidence, mortality and survival may result in further crucial information to direct decentralization and pact upon understanding the reality of small areas. Besides, it enhances the importance of implantation, maintenance, updating and availability of the data of the *Registros de Câncer* to better understand the disease's profile in our country.

Keywords: mortality, incidence, survival, colorectal neoplasm

SUMÁRIO DE FIGURAS

Figura 1	Microrregiões do Estado do Mato Grosso	56
Figura 2	Áreas indígenas do Estado do Mato Grosso.....	57
Figura 3	Evolução do Índice do Desenvolvimento Humano no Estado do Mato Grosso (períodos 1991, 2000 e 2010)	58
Figura 4	Sumário Esquemático (busca determinística no <i>software</i> R e busca probabilística pelo <i>software</i> Reclink) dos casos avaliados.	69
Figura 5	Taxa de mortalidade padronizada para o câncer colorretal, sexo feminino, em três faixas etárias, estado do Mato Grosso, período de 1996-2015.....	79
Figura 6	Taxa de mortalidade padronizada para o câncer colorretal, sexo masculino, em três faixas etárias, estado do Mato Grosso, período de 1996-2015.....	79
Figura 7	Regressão linear (taxas log transformadas) da mortalidade por câncer colorretal, estado do Mato Grosso, sexo feminino, período 1996-2015.....	80
Figura 8	Regressão linear (taxas log transformadas) da mortalidade por câncer colorretal, estado do Mato Grosso, sexo masculino, período 1996-2015.....	81
Figura 9	Percentual de mudança da mortalidade por câncer colorretal em homens nas mesorregiões do estado do Mato Grosso no período de 1996-2015.....	82
Figura 10	Percentual de mudança da mortalidade por câncer colorretal em mulheres nas mesorregiões do estado do Mato Grosso no período de 1996-2015.....	83
Figura 11	Modelo de tendência espaço-temporal CARlinear para homens com < 45 anos.....	86
Figura 12	Modelo de tendência espaço-temporal CARar para homens <45 anos.....	87
Figura 13	Modelo de tendência espaço-temporal CARlinear para homens ≥ 45 anos.....	88
Figura 14	Modelo de tendência espaço-temporal CARar para homens ≥ 45 anos.....	89
Figura 15	Modelo de tendência espaço-temporal CARlinear para mulheres <45 anos.....	90

Figura 16	Modelo de tendência espaço-temporal CARar para mulheres <45 anos...	91
Figura 17	Modelo de tendência espaço-temporal CARlinear, mulheres ≥ 45 anos...	92
Figura 18	Modelo de tendência espaço-temporal CARar para mulheres ≥ 45 anos...	93
Figura 19	Regressão linear da incidência de câncer colorretal, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), sexo feminino, período 2000 a 2009.....	95
Figura 20	Regressão linear da incidência de câncer colorretal, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), sexo masculino, período 2000 a 2009.....	96
Figura 21	Taxa de padronizada de incidência de câncer colorretal, sexo masculino, em três faixas etárias, municípios de Cuiabá e Várzea Grande, período de 2000-2009.	97
Figura 22	Taxa padronizada de incidência de câncer colorretal, sexo feminino, em três faixas etárias, municípios de Cuiabá e Várzea Grande, período de 2000-2009.	97
Figura 23	Taxa de mortalidade padronizada para o câncer colorretal, sexo masculino, em três faixas etárias, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), período de 1996-2015.....	98
Figura 24	Regressão linear (taxas log transformadas de mortalidade), municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), sexo masculino, período 1996-2015.....	99
Figura 25	Taxa de mortalidade padronizada para o câncer colorretal, sexo feminino, em três faixas etárias, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), período de 1996-2015.....	100
Figura 26	Regressão linear (taxas log transformadas de mortalidade), municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), sexo feminino, período 1996-2015.....	100
Figura 27	Sobrevida global em 5 anos por câncer colorretal, casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), diversos desfechos.....	103
Figura 28	Sobrevida em 5 anos por câncer colorretal (C18-C20), casos diagnosticados entre 2000 e 2009, nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), estratificação sexo.....	104

Figura 29 Sobrevida em 5 anos por câncer colorretal (CID-10 C18-C20), diagnosticado entre 2000 e 2009, nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), estratificação por faixa etária.....	105
Figura 30 Sobrevida em 5 anos por câncer colorretal (CID-10 C18-C20), casos diagnosticados entre 2000 e 2009, nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), estratificação por município.	106
Figura 31 Sumário do Modelo de Cox para as três covariáveis.....	107
Figura 32 Sobrevida global por câncer colorretal, segundo critério de desfecho por metodologia (Kaplan Meier, Ederer I, Ederer II, <i>Net survival</i>), casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).....	109
Figura 33 <i>Net survival</i> em 5 anos de acordo com o período diagnóstico, casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).	110
Figura 34 <i>Net survival</i> em 5 anos de acordo com sexo, casos diagnosticados entre 2000 a 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).....	111
Figura 35 <i>Net survival</i> em 5 anos de acordo com município de residência, casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).....	112
Figura 36 <i>Net survival</i> em 5 anos de acordo com faixa etária, casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).....	113
Figura 37 <i>Net survival</i> em 5 anos de acordo com faixa etária e sexo, casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).	114
Figura 38 <i>Net survival</i> em 5 anos de acordo com faixa etária e município, casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).	115
Figura 39 Probabilidade bruta de morte por câncer colorretal e populacional, casos diagnosticados de 2000 a 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).....	117

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição absoluta e relativa do número de casos por sexo e faixa etária da mortalidade por câncer colorretal no Estado do Mato Grosso, período 1996-2015.....	78
Tabela 2	Percentual de mudança da mortalidade por câncer colorretal no Estado do Mato Grosso no período de 1996-2015	82
Tabela 3	Tendência de incidência para câncer colorretal (β padronizado e p).....	94
Tabela 4	Tendência de mortalidade para câncer colorretal (β padronizado e p).....	101
Tabela 5	<i>Net survival</i> para sexo e faixa etária (IC _{95%}), casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).....	114
Tabela 6	<i>Net survival</i> para município e faixa etária (IC _{95%}), casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).....	116

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APAC – Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade

APS – Atenção Primária à Saúde

CID 10 – Classificação Internacional de Doenças 10

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

EHR – *Excess Hazard Ratios*

EM – Estimação de Maximização de Expectativa

ESF – Estratégia de Saúde da Família

FUNAI – Fundação Nacional do Índio

HPV – Papiloma Vírus Humano

IARC – International Agency for Research on Cancer

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDH – Índice de Desenvolvimento Humano

IDHM – Índice de Desenvolvimento Humano Municipal

IC – Intervalo de confiança

ICSS – *International Cancer Survival Standard*

IMC – Índice de Massa Corporal

INCA – Instituto Nacional de Câncer

RCBP – Registro de Câncer de Base Populacional

SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade

SUS – Sistema Único de Saúde

UF – Unidade de Federação

USPSTS – *US Preventive Services Task Force*

SUMÁRIO

1 Apresentação	17
2 Revisão de literatura	
2.1 Panorama geral	20
2.2 Incidência, mortalidade e sobrevida	
2.2.1 No mundo	27
2.2.2 No Brasil.....	49
3 Objetivos	
3.1 Objetivo geral	55
3.2 Objetivos específicos	55
4 Material e métodos/Cenário.....	56
4.1 Análise da tendência de mortalidade no estado do Mato Grosso.....	59
4.2 Análise espaço-temporal para mortalidade no estado do Mato Grosso.....	63
4.3 Análise da tendência de incidência no Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande.....	66
4.4 Análise da tendência de mortalidade nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande..	70
4.5 Análise da sobrevida no Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande	70
4.5.1 Função de sobrevida causa específica.....	73
4.5.2 Sobrevida relativa/ <i>Net survival</i>	75
5 Resultados	
5.1 Análise da tendência de mortalidade no estado do Mato Grosso.....	78
5.2 Análise espaço-temporal para a mortalidade no estado do Mato Grosso.....	84
5.3 Análise de tendência de incidência no Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande.....	93
5.4 Análise de tendência de mortalidade nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande..	98
5.5 Análise de sobrevida no Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande	102
5.5.1 Função de sobrevida causa específica.....	102
5.5.2 Estimativa de <i>Net survival</i> pelo método Pohar-Perme.....	108
6 Discussão	118

7 Limitações do estudo	134
8 Considerações Finais/ Propostas	135
Referências bibliográficas	137
Anexos	145
Apêndices.	150

1 Apresentação

Dados da Organização Mundial de Saúde mostram que a incidência e mortalidade por câncer vem aumentando no mundo, com perfis diferentes entre os países. Dados de 2015 sobre mortalidade colocam o câncer como primeira ou segunda causa de morte em 91 países (BRAY *et al*, 2018). No Brasil, segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em 2017, as neoplasias foram a segunda causa de morte, atrás somente das doenças do aparelho circulatório (BRASIL, 2017).

Além da incidência e mortalidade, outro dado importante para o direcionamento das políticas de saúde no câncer é o conhecimento da sobrevida pela doença (ALLEMANI *et al*, 2018). Dados de mortalidade são geralmente extraídos dos registros de mortalidade, muitas vezes compulsórios, como no Brasil; já os dados de incidência e sobrevida são provenientes dos Registros de Câncer.

Considerando a importância da doença, buscou-se aqui avaliar, particularmente, o comportamento do câncer colorretal nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande com os dados do Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP). O item 6.3 do Manual de Rotinas e Procedimentos para Registro de Câncer de Base Populacional prevê a liberação dos dados para pesquisa desde que não haja malefícios aos pacientes (INCA, 2012).

Inicialmente, para que fosse oferecido um perfil mais amplo da tendência de mortalidade no estado do Mato Grosso, optou-se por utilização dos dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), mas diverso do habitual o mesmo foi avaliado no tempo e espaço tempo para também levar em consideração as particularidades regionais e os efeitos de vizinhança.

A tendência temporal da mortalidade dos municípios de Cuiabá e Várzea Grande em particular foi analisada usando os dados do SIM disponível no DATASUS, dessa forma temos um período de vinte anos, mais amplo do que o disponível no RCBP.

Iniciou-se então o trabalho com os dados do registro de câncer. Em um primeiro momento, os dados foram conferidos buscando duplicidade e depois comparados aos dados nominados do Sistema de Informação sobre Mortalidade para confirmar os óbitos registrados e encontrar outros.

A tendência de incidência foi avaliada através da regressão linear. Para a sobrevida causa específica, utilizou-se o método de Kaplan-Meier, mas como a base de dados utilizada provém de um Registro de Câncer de Base Populacional a *net survival* também foi apresentada.

O estimador *net survival* foi proposto por Pohar-Perme e colaboradores em 2009 (PERME et al, 2009) e é adotado pelo estudo CONCORD, grupo que estuda a sobrevida por câncer em vários países (ALLEMANI et al, 2018) e considerado a melhor maneira de estudar sobrevida em registros de câncer, mas ainda pouco usual, com exceções (ANTUNES et al, 2017; FAIVRE et al, 2017; LAPAGE et al, 2017).

Acredita-se que com essa trajetória podemos mostrar a mortalidade por câncer colorretal no estado do Mato Grosso e a carga do câncer colorretal em Cuiabá e Várzea Grande e demonstrar a importância dos registros na epidemiologia do câncer.

Poderá ser visto, no Capítulo 2, a construção do referencial teórico, com panorama mundial e nacional de mortalidade, incidência e sobrevida do câncer colorretal; os objetivos, no Capítulo 3, mostram o que se buscou alcançar, e, no Capítulo 4, o cenário e a metodologia utilizada nessa tentativa.

Posteriormente, no Capítulo 5, são mostrados os resultados obtidos de mortalidade por câncer colorretal no estado e sua tendência temporal e espaço temporal. Os esforços foram concentrados, então, nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande, na mortalidade e, posteriormente, na incidência e sobrevida pela doença.

No Capítulo 6, os resultados foram confrontados aos dados de literatura para melhor entender o que foi observado. Já no Capítulo 7, discutiram-se possíveis limitações e, finalmente, no Capítulo 8, as considerações sobre como os resultados poderiam, de alguma forma, contribuir na construção de políticas que possam auxiliar os pacientes portadores de câncer colorretal.

A melhoria na assistência e o controle do câncer colorretal, sem dúvida, é o objetivo maior aqui buscado.

2 Revisão de literatura

2.1 Panorama geral

A carga de câncer é uma medida importante para a construção das políticas de saúde (ELLIS *et al*, 2014), mas o termo “carga de doença” não admite uma definição única, na verdade existem duas abordagens para se pensar este termo. A abordagem biomédica, interessada em morbidade, mortalidade, tendência e atribuição de risco e a abordagem econômica interessada nos custos diretos e indiretos da doença (NATIONAL COLLABORATING CENTRES FOR PUBLIC HEALTH, 2016).

As medidas de incidência, mortalidade e sobrevida são formas de abordar a carga do câncer, existindo uma sinergia entre essas medidas. A taxa de mortalidade, vital para definir as prioridades do sistema de saúde, tem como numerador o número de casos de morte por uma doença específica no ano em estudo, e em combinação com a sobrevida, ajuda a avaliar a efetividade do tratamento através do tempo (ELLIS *et al*, 2014).

A taxa de incidência tem como numerador o número de novos casos diagnosticados de determinada patologia em um período específico. Seu resultado não pode ser afetado por ocorrências após o diagnóstico, como por exemplo, melhorias no tratamento, mas seria afetado pelo rastreamento ou até mesmo por melhorias implementadas na coleta de dados. Já a sobrevida, medida baseada em um grupo particular de indivíduos acometidos pela doença de interesse, seria o tempo decorrido entre o diagnóstico e a desfecho de morte ou cura (ELLIS *et al*, 2014).

O câncer colorretal é câncer que se inicia no cólon ou no reto, geralmente são referidos juntos por apresentarem várias características comuns. Muitas vezes os tumores malignos colorretais se iniciam com o crescimento de estruturas do revestimento interno do cólon ou reto chamados pólipos. Não são todos os pólipos que podem vir a se tornar

câncer. Basicamente existem dois tipos principais de pólipos: pólipos adenomatosos (podem se tornar câncer e são considerados lesões pré-malignas) e os pólipos hiperplásicos (mais comuns e geralmente não são lesões pré-malignas) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

O tipo histológico mais comum evidenciado no câncer colorretal é o adenocarcinoma, e corresponde a cerca de 96% dos tumores. Outros tipos histológicos menos comuns seriam o tumor carcinoide, tumor do estroma gastrointestinal (GIST), linfomas e sarcomas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

O câncer colorretal pode ser hereditário, sendo que 2-5% são provenientes de síndromes hereditárias bem definidas tais como: Síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário não polipoide), polipose adenomatosa familiar, MUTYH associada a polipose (MAP), síndrome de Peutz-Jeghers, polipose juvenil e síndrome hamartomasosa Cowden/PTEN. Além disso, um terço dos casos de câncer de cólon está relacionado a aumento de risco relacionado a história familiar (MA *et al*, 2018; JASPERSON *et al*, 2010).

Os outros casos de câncer colorretal acontecem de forma esporádica, ou seja, não existe alteração genética que predisponha ao aparecimento da doença. Ele está associado a um estilo de vida e comportamento inapropriados. Um estudo de metanálise mostrou que o risco está significativamente associado ao consumo de álcool, tabagismo, obesidade, diabetes e consumo excessivo de carne vermelha. A atividade física é fator protetor. Estratégia para promover a redução da incidência de câncer colorretal seria estimular a cessação do tabagismo, redução do consumo de álcool, estímulo à atividade física, redução no consumo de carne vermelha ou processada (HUXLEY *et al*, 2009).

Johnson e colaboradores conduziram uma metanálise para desenvolver um modelo preditivo de risco para o câncer colorretal. Foram considerados doze fatores: história familiar de câncer colorretal, doença inflamatória intestinal, reposição hormonal na pós-menopausa em mulheres, uso de anti-inflamatórios não esteroidais, tabagismo, índice de massa corporal, atividade física, consumo de carne processada, consumo de carne vermelha, consumo de frutas, consumo de vegetais e ingestão de álcool. As diferenças de sexo e desenho de estudo foram exploradas quando essas informações estavam disponíveis (JOHNSON *et al*, 2013).

Foi evidenciado que a doença inflamatória intestinal e a história da doença em parente de primeiro grau estão associadas a um risco muito aumentado, enquanto o aumento do índice de massa corporal, maior consumo de carne vermelha, tabagismo, sedentarismo e menor consumo de frutas e vegetais está associado a risco moderado de desenvolvimento da doença (JOHNSON *et al*, 2013).

Dados mais recentes da World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) reforçam os achados anteriores quando colocam que um provável aumento de risco para câncer colorretal está associado a consumo de carne vermelha, o consumo de carne processada, ingestão de bebida alcoólica e gordura corporal associado ao índice de massa corporal. A ingestão de produtos com fibras, cereais integrais, suplementos com cálcio, derivados do leite provavelmente são redutores de risco. A atividade física é, com certeza, redutora de risco (WCRF/AICR, 2018).

Além da adoção de hábitos saudáveis, o rastreamento precoce e rotineiro também pode prevenir a doença através da detecção e remoção de lesões iniciais ou antes da sua transformação em lesões malignas. O último guia sobre rastreamento do câncer colorretal produzido pela *American Cancer Society* coloca que ele deve ser iniciado como “*qualified*

recommendation” aos 45 anos, ou seja, existe evidência clara de benefício, mas menor certeza sobre a relação risco \times benefício. A recomendação foi baseada no aumento da incidência do câncer colorretal em pessoas mais jovens. A manutenção do screening após os 75 anos deve ser individualizada, considerar a expectativa de vida e a preferência do paciente. O rastreamento entre 50 e 75 anos é fortemente recomendado e desaconselhado após os 85 anos (WOLF *et al*, 2018).

Em sua página sobre o câncer colorretal, o Instituto Nacional de Câncer, alerta para os principais sinais e sintomas que poderiam ser sugestivos da doença (sangramento nas fezes, massa (tumoração) abdominal, dor abdominal, perda de peso e anemia, mudança de hábito intestinal) e mantém a sugestão de rastreamento em pessoas acima de 50 anos (BRASIL, 2019)

Existem diversas modalidades de rastreamento, cada uma delas terá vantagens, limitações e níveis de evidência que suportem sua efetividade. Entre os testes que podem ser usados, encontramos a pesquisa de sangue oculto nas fezes, teste imunohistoquímica fecal (FIT), FIT-DNA, colonoscopia, sigmoidoscopia flexível, sigmoidoscopia flexível associada a FIT, TC colonografia. A periodicidade recomendada difere entre os testes (WOLF *et al*, 2018).

A recomendação anterior feita pela *US Preventive Services Task Force* (USPSTF), coloca como a idade de corte para o início do rastreamento em pessoas assintomáticas, sem história familiar, ou outros fatores de risco como a doença inflamatória, o rastreamento a partir dos 50 até 75 anos (BIBBINS-DOMINGO *et al*, 2016).

Além dos Estados Unidos da América, onde o percentual de casos de pacientes mais jovens diagnosticados com câncer de cólon aumentou no período de 1998 a 2011

(ABDELSATTAR *et al*, 2016), a avaliação dos dados da incidência do câncer colorretal no Canadá gerou dois estudos que também evidenciaram aumento da incidência nas faixas etárias menores que 50 anos. Entre os Canadenses, esse aumento foi maior na faixa até 29 anos. O resultado foi relacionado a fatores de risco como obesidade, inatividade física, consumo de álcool (BRENNER *et al*, 2017; PATEL e DE, 2016).

Observação anterior sobre a população americana apontou que, no período de 1987 a 2006, houve aumento da incidência em todos os grupos etários entre 20-49 anos, mas o maior aumento foi na faixa etária de 40-44 anos. Foi sugerido que médicos da atenção primária deveriam ter disponíveis ferramentas para obtenção de história familiar detalhada, acessar cada fator de risco e poder então recomendar rastreamento precoce. Além disso, esses profissionais deveriam ter em mente que o câncer colorretal poderia ocorrer em indivíduos antes dos 50 anos, mesmo que sem história familiar ou fatores de risco conhecidos, e que a incidência vem aumentando nessa faixa da população (AHNEN *et al*, 2014).

O Brasil não dispõe de programa de rastreamento organizado para o câncer, ele é feito de forma oportunista. E o diagnóstico definitivo do câncer colorretal requer a realização de biópsia (BRASIL, 2019).

O tratamento do câncer colorretal envolve cirurgia e, de acordo com o estadiamento e sítio primário, pode compreender a utilização de quimioterapia e/ou radioterapia (LABIANCA *et al*, 2013; VAN CUTSEM, *et al*, 2014; GLYNNE-JONES, *et al*, 2017). A melhora na qualidade do tratamento sistêmico da doença localizada e metastática contribui para a melhor sobrevida (VAN STEENBERGEN *et al*, 2010) (JAWED *et al*, 2015).

A vigilância em saúde, importante no delineamento de políticas públicas, compõe grupos de ações para conhecer, detectar e prevenir fatores que determinam o processo saúde-doença. A vigilância do câncer conta com informações de casos novos (incidência), casos assistidos na rede de atenção oncológica, mortes por câncer, dentre outras e permite que gestores e população tenham acesso aos dados sobre a doença no Brasil. O planejamento eficiente e efetivo dos programas de prevenção e controle do câncer no país depende da construção de indicadores, baseado nas informações dos Registros de Câncer e no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (INCA, 2018).

São dois os tipos de registro de câncer: Registro de Câncer de Base Hospitalar e Registro de Câncer de Base Populacional (INCA, 2018).

A portaria nº 3535 de 02/09/1998, ao estabelecer os critérios para o cadastramento dos centros de alta complexidade em oncologia, coloca como norma a necessidade da existência e manutenção do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) nas unidades credenciadas (BRASIL, 1998). Já o Registro de Câncer de Base Populacional coleta, armazena e analisa dados da ocorrência de câncer em uma área geográfica definida (INCA, 2018).

Os dados dos registros de câncer, em conjunto com as informações de mortalidade, também são utilizados para a estimativa bianual da incidência de câncer no Brasil (INCA, 2018).

O Manual Rotinas e Procedimentos para Registro de Câncer de Base Populacional considera quatro tipos de variáveis:

A) Variáveis obrigatórias: ano do diagnóstico, número do prontuário, nome do paciente, nome da mãe, sexo, raça/cor, data de nascimento, idade, endereço de procedência, topografia, morfologia, meio diagnóstico, data do diagnóstico, extensão da doença.

B) Variáveis opcionais: número do exame, número do documento do paciente, naturalidade, nacionalidade, estado civil, escolaridade, ocupação/profissão, data do óbito, tipo de óbito, status vital, data do último contato com o paciente.

C) Variáveis essenciais: naturalidade, nacionalidade, estado civil e escolaridade.

D) Variáveis complementares: lateralidade, TNM/estadiamento, localização de metástases à distância (BRASIL, INCA, 2012).

O *International Agency for Research on Cancer* (IARC) aponta como forma de avaliar a qualidade dos registros de câncer: a presença de diagnóstico histológico em mais de 70% dos casos, menos de 20% dos casos com notificação do óbito somente através do atestado de óbito, idade ignorada em menos de 10% dos casos, localização inespecífica em menos de 10% dos casos, e a razão mortalidade/incidência entre 20 e 30% (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2007).

O Manual de Rotinas e Procedimentos para RCBP do Instituto Nacional de Câncer (INCA) coloca como indicadores de qualidade o percentual de verificação histológica, percentual de casos identificados somente pela declaração de óbito, percentual de casos diagnosticados com localização primária desconhecida (C80) (BRASIL, 2012).

A rede de atenção de câncer do Estado do Mato Grosso, para atendimento pelo Sistema Único de Saúde, conta com cinco unidades de atendimento: três na cidade de Cuiabá, um em Rondonópolis e um em Sinop (BRASIL, 2018). Por lei, esses estabelecimentos devem fornecer informações para o Registro Hospitalar de Câncer.

O estado dispõe ainda do Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá, que agrega dados dos municípios de Cuiabá e Várzea Grande e atualizado para o período de 2000 a 2009 e o Registro de Câncer de Base Populacional Mato Grosso (interior), atualizado para o período de 2000 a 2005 (BRASIL, 2018).

A respeito, especificamente, da qualidade do Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande, consultando o tabulador de informações disponível na página Instituto Nacional de Câncer (INCA) foi possível verificar sua qualidade, visto que atende aos critérios estabelecidos de forma global e para os CIDs de interesse (APÊNDICE 1).

2.2 Incidência, mortalidade e sobrevida

2.2.1 No mundo

O *International Agency for Research on Cancer (IARC)* publicou a estimativa de mortalidade e incidência do câncer para 2018, 18.1 milhões de novos casos de câncer (17 milhões excluindo câncer de pele não melanoma) e 9.6 milhões de mortes por câncer (9.5 milhões excluindo câncer de pele não melanoma) no mundo. O câncer pode estar entre os líderes das causas de morte e atuar como barreira para o aumento da expectativa de vida das populações no século XXI (BRAY *et al*, 2018).

O aumento da mortalidade e incidência de câncer seria reflexo do crescimento e envelhecimento da população e, também, pelas modificações na distribuição e prevalência dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento econômico (BRAY *et al*, 2018).

Em sua estimativa, o IARC considera como câncer colorretal, o câncer de cólon (C18), câncer de junção retossigmóide (C19) e câncer de reto (C20), que representam, para ambos os sexos, 10.2% de incidência e 9.2% de mortalidade. Na divisão por sexo, entre as mulheres o câncer colorretal foi o segundo em incidência (9.5%), atrás somente do câncer de mama (24.2%), e o terceiro em mortalidade (9.5%), depois de câncer de mama (15%) e câncer de pulmão (13.8%). Entre os homens, o câncer colorretal é o terceiro em incidência (10.9%), depois do câncer de pulmão (14.5%) e próstata (13.5%),

mas o quarto em mortalidade (9.0%) seguindo o câncer de pulmão (22%), fígado (10.2%) e estômago (9.5%) (BRAY *et al*, 2018).

Em números absolutos, teriam sido, em 2018, 1.8 milhões de novos casos de câncer colorretal e 881.000 mortes pela doença. A incidência varia entre as regiões do globo e pode ser considerada marcador de desenvolvimento socioeconômico. Países em transição de desenvolvimento tendem a ter aumento uniforme da incidência acompanhando o aumento do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). (BRAY *et al*, 2018).

A manutenção dos dados atualizados sobre incidência e mortalidade por câncer na Europa foi considerada peça chave para o planejamento, já que, mesmo concentrando, 9% da população mundial apresentam cerca de 25% de carga de doença. O câncer colorretal é o segundo mais frequente com incidência maior em homens e as taxas mais elevadas são encontradas na Europa Central. O padrão geográfico da mortalidade muitas vezes acompanha o padrão da incidência. A variedade observada entre os países é reflexo da variabilidade da prevalência dos fatores de risco, disparidade entre os planos de rastreamento e diferenças entre os sistemas de saúde (FERLAY *et al*, 2018)

Considerando a tendência global de mortalidade e incidência por câncer colorretal utilizando os dados do GLOBOCAN 2012, foram identificados três grupos: aqueles com aumento ou estabilidade de incidência e mortalidade; os que apresentaram aumento de incidência e redução de mortalidade e os países com diminuição de incidência e mortalidade. O Brasil estava entre os que tiveram aumento de mortalidade e incidência, padrão observado em países em transição rápida com IDH alto ou médio (ARNOLD *et al*, 2016).

Predizer o futuro da tendência de mortalidade também é um aspecto importante na vigilância do câncer, com isso, utilizando os dados de mortalidade da *World Health Organization* (WHO), foi feita uma previsão para o câncer colorretal (incluindo canal anal) até 2035 em 42 países e oito regiões do globo. O estudo utilizou um modelo log linear idade-período-coorte (ARAGHI *et al*, 2019).

Foi prevista uma redução da mortalidade por câncer de cólon para a maioria dos países, mas, para o Brasil, deverá haver aumento estimado em +14.3%, atrás somente do Chile com +16.9%. Para o câncer de reto haverá aumento em um número maior de países, entre eles o Brasil com aumento previsto de +20% (ARAGHI *et al*, 2019).

Globalmente, o número absoluto de mortes por câncer colorretal, deverá aumentar substancialmente até 2035 em quase todos os países pelo crescimento e envelhecimento da população. No Caribe e América Latina, o número de mortes deverá dobrar (ARAGHI *et al*, 2019).

Aparentemente, a redução estará relacionada ao rastreamento e detecção precoce. A variação observada na mortalidade entre os países poderia ser explicada pelo impacto dos diversos fatores de risco. O comportamento na América Latina de aumento de taxa de mortalidade e número absoluto de mortes pode estar relacionado ao aumento da obesidade na região e com a previsão de que mais da metade da população será obesa em 2030. Diferenças no acesso ao tratamento também podem se refletir nas diferenças observadas entre os países. Todos os resultados, entretanto, devem ser observados com cautela, já que estudos em que se tenta prever as tendências baseiam-se em que elas manterão o mesmo comportamento observado até então, assim como as populações (ARAGHI *et al*, 2019).

Para reduzir a mortalidade por câncer seria necessário a redução da incidência e melhora na sobrevida. Os dados de sobrevida por câncer no mundo têm sido avaliados e publicados pelo programa CONCORD, que utiliza para isso os registros de base populacional. No Brasil, seis registros fornecem dados para o CONCORD, Aracajú, Cuiabá, Curitiba, Goiânia, Jaú, e São Paulo. O Distrito Federal fornece dados apenas sobre câncer infantil. O método estima *net survival* em 5 anos e utilizou, na última publicação, três coortes, 2000-2004, 2005-2009 e 2010-2014 (ALLEMANI *et al*, 2018).

Sobre o câncer colorretal existe uma grande variação da sobrevida no mundo, no Brasil, com dados de seis registros, para o câncer de cólon a sobrevida foi 44.5% (IC_{95%}: 42.9-46%) para o primeiro período, 50.6% (IC_{95%}: 49.3-52%) no segundo período e 48.3% (IC_{95%}: 46.7-49.9%) no terceiro período. Para o câncer de reto a sobrevida encontrada foi 37.7% (IC_{95%}: 35.7-39.6%), 45.7% (IC_{95%}: 43.7-47.8%) e 42.4% (IC_{95%}: 40.1-44.6%) respectivamente (ALLEMANI *et al*, 2018)

A sobrevida para câncer de colorretal foi superior a 70%, para pacientes diagnosticados entre 2000-2014 na Coreia e Austrália e, quando foi considerado somente o câncer de cólon, Israel também apresentou sobrevida superior a 70%. A tendência observada no câncer de cólon foi, geralmente, de estabilidade ou elevação quando comparados os períodos de 1995-1999 e 2000-2014. Para o câncer de reto, na comparação do mesmo período, houve, de forma geral, elevação da sobrevida, especialmente a partir de 2000 na Ásia, Europa e Oceania. A sobrevida foi um indicador da efetividade das políticas de saúde e os registros de câncer foram essenciais na estimativa (ALLEMANI *et al*, 2018).

A sobrevida por câncer no norte de Portugal foi avaliada utilizando o método desenvolvido por Pohar-Perme para estimar *net survival*, sobrevida que seria observada

se o câncer fosse a única causa possível de morte. A pesquisa buscou identificar dentre os 20 sítios de câncer mais frequentes, aqueles que precisariam de atenção para a melhora dos resultados, eles representavam 88% do número total de casos diagnosticados na área de cobertura. Entre os sítios estudados estavam o câncer de cólon (C18) e câncer de reto (C19-20). O período analisado foi de 2001 a 2010 com o banco de dados do *North Region Cancer Registry of Portugal* (ANTUNES *et al*, 2017).

O modelo paramétrico flexível foi usado para avaliar o efeito do período do diagnóstico e ajustado para faixa etária e sexo quando apropriado. Para o câncer de cólon, houve redução significativa no excesso de mortalidade ajustado por sexo e faixa etária (1 ano: EHR (Excess Hazard Ratios) = 0.83; IC_{95%}: 0.78-0.89; 5 anos: EHR = 0.86; IC_{95%}: 0.79-0.94). No caso do câncer de reto, não foi observada tendência significativa (ANTUNES *et al*, 2017).

Os autores consideraram que a utilização de dados coletados de registros de câncer permite a avaliação de resultados de todos os pacientes da prática rotineira e impede a seleção de pacientes. A sobrevida como ferramenta de monitoramento dos avanços do controle do câncer também foi ressaltada. Eles observaram melhor prognóstico para o câncer de tireoide, próstata e mama, o pior prognóstico para câncer de pâncreas, fígado, pulmão e esôfago. Os achados condiziam com o que era observado em outros países. O estudo mostra a sobrevida por câncer na região Norte de Portugal e grande disparidade na *net survival* entre os diferentes tipos de câncer, ou seja, a melhora na sobrevida não é universal havendo potencial para diagnóstico precoce e melhoria no tratamento. O estudo favorece a criação de um planejamento direcionado a busca de resultados específicos (ANTUNES *et al*, 2017).

A *net survival* para câncer de cólon nos países europeus de língua latina (Bélgica, França, Itália, Portugal, Espanha e Suíça) foi reportada por Faivre e colaboradores. O estudo utilizou casos diagnosticados entre 2000-2004 de 52 registros de câncer. Em um segundo momento foram usados 28 registros em períodos distintos nos países envolvidos para avaliar a tendência da *net survival*. A análise da tendência utilizou a taxa de excesso de mortalidade (EMR) aplicada a cada país. Os valores de *net survival* padronizados por idade foram calculados usando os pesos do *International Cancer Survival Standard* (FAIVRE *et al*, 2017).

Houve pouca diferença na sobrevida padronizada por idade entre os países estudados para 1 (77% para Espanha e Portugal e 82% para Suíça e Bélgica) e 5 anos (57% para Espanha e Portugal e 61% para Suíça e Bélgica). Houve tendência de aumento na sobrevida padronizada por idade para 1 e 5 anos de acordo com o ano do diagnóstico, mas a amplitude entre os países foi menor em 2004 que 1992, especialmente após 5 anos do diagnóstico. A melhora foi vista em países com maior ou menor período de estudo de tendência. Em todos os países, independentemente da idade ou ano diagnóstico, o EMR foi alto logo após o diagnóstico, mas diminuiu consideravelmente passados 18 meses do diagnóstico. Depois desse período, EMR diminuiu de forma modesta e similar independente do ano do diagnóstico e país participante. A diminuição do EMR persistiu até 5 anos, mas mesmo após 5 anos não chega a zero. O EMR foi inicialmente maior nas maiores idades em todos os países e, globalmente, foi maior na Espanha (FAIVRE *et al*, 2017).

Os autores colocam que o principal achado do estudo foi a melhora do EMR entre 1992 e 2004 estar limitado aos 18 meses após o diagnóstico. Os registros de câncer geralmente não colhem dados prognósticos (estágio ao diagnóstico, tratamento, comorbidades) e estudos mais específicos seriam importantes para explicar as diferenças

entre os países, menor sobrevida em Espanha e Portugal comparado com França, Itália, Bélgica e Suíça (FAIVRE *et al*, 2017).

Não foi observada diferença entre os sexos, mas foi encontrada pior sobrevida entre os mais idosos. Houve melhora na sobrevida no período de estudo, particularmente Espanha e Itália. A redução do EMR nos primeiros 18 meses pode estar associada a redução na mortalidade pós-operatória e aumento de sobrevida nos primeiro 1 a 2 anos após diagnóstico com tratamento de quimioterapia paliativo (FAIVRE *et al*, 2017).

Com a mesma metodologia, registros de câncer, países e períodos utilizados por Faivre e colaboradores, outro autor publicou os dados para a sobrevida em câncer de reto (C20). Foram encontradas algumas diferenças entre países para a *net survival* padronizada por idade em um ano (80% em Portugal para 87% na Suíça), e em 5 anos (55% em Portugal para 62% na Bélgica). Em cada país estudado, a *net survival* padronizada por idade foi similar nos dois sexos. Houve aumento absoluto na sobrevida de 1 e 5 anos de acordo com o período do diagnóstico nos países observados por longos períodos ou períodos mais curtos. Em todos os países, independentemente da idade e ano do diagnóstico, EMRs eram altos inicialmente e reduziram nos primeiros 6 meses após o diagnóstico, depois o declínio foi mais modesto e persistiu até 5 anos após o diagnóstico, mas nunca chega a zero (LAPAGE *et al*, 2017).

Os autores encontraram sobrevida levemente maior em Suíça e Bélgica que nos outros quatro países, mas, novamente, detalhes não poderiam ser explorados, pois alguns dados, como estadiamento e tratamento, não estavam disponíveis. A menor sobrevida entre os mais idosos também já havia sido encontrada em outros estudos sobre países europeus. A dinâmica do EMR também foi diferente entre os países, sendo que na Bélgica, França e Suíça sua diminuição foi limitada aos primeiros 24 meses do

diagnóstico, mas na Itália, Portugal e Espanha sua redução durou 5 anos. As explicações para redução inicial da EMR (curto prazo) podem estar relacionadas a mortalidade operatória. Quimioterapia paliativa em tumores inoperáveis foi relacionada a aumento de sobrevida. Qualidade da cirurgia também poderia ser uma explicação. Os países do estudo não possuíam programas de treinamento em cirurgia de aparelho digestivo. O resultado do estudo mostra redução no excesso de mortalidade, a melhora na sobrevida por câncer de reto ocorreu precocemente e foi limitada aos dois primeiros anos após diagnóstico na França e Suíça e continuou pelo período do estudo na Itália e Espanha (LAPAGE *et al*, 2017).

Dados da Organização Mundial de Saúde, do período de 2000 a 2010, para as neoplasias de estômago, colorretal (incluindo canal anal), fígado, pulmão, mama (feminino), útero (incluindo colo de útero e endométrio) e próstata, mostraram que houve declínio da mortalidade por câncer, independente do sexo, mas a magnitude do declínio difere entre as regiões do globo. O declínio foi menos pronunciado na Ásia (excluindo Japão e Coreia), África do Sul e América Latina. O estudo calculou a taxa padronizada de mortalidade e estimou o percentual anual de mudança (APC). Para o câncer colorretal, houve moderado declínio na mortalidade, embora as taxas na América Latina e Ásia (excluindo Japão e Coreia) e África do Sul tenham apresentado aumento na última década aproximando-se de EUA, Canadá e Europa. Oceania e América do Norte mostraram a maior redução percentual ($APC < -2\%$) para ambos os sexos. A Europa mostrou declínio, mas não em todos os países. Os maiores aumentos percentuais ($APC > 3\%$) foram vistos na Romênia, Malásia e Kuwait (somente em mulheres) (HASHIM *et al*, 2016).

O estudo concluiu que a redução da mortalidade por câncer colorretal em países da alta renda está relacionada aos programas de rastreamento e maior acesso a tratamento, mas essas taxas ainda são maiores do que as encontradas em países de renda baixa e média

pela persistência dos fatores de risco modificáveis. As taxas têm aumentado nos países de renda baixa-média e países em transição de renda pelo aumento da obesidade e inatividade física. Erros de codificação, atrasos, falhas de treinamento, poucos recursos nos países de renda baixa e média podem comprometer a confiabilidade dos dados desses países; entretanto, o estudo foi feito reunindo dados de seis continentes com >70% de cobertura de registro e com menos de 28% de codificação como causa mal definida (HASHIM *et al*, 2016).

O câncer colorretal apresenta grande variação nas diversas regiões do globo, mas 55% dos casos incidentes ocorrem em países desenvolvidos. A diferença é atribuída a dieta e fatores ambientais e também a susceptibilidade determinada geneticamente. Tem sido observado aumento de incidência nos países em desenvolvimento devido à ocidentalização relacionada a dieta menos saudável, obesidade e prevalência de tabagismo. O status socioeconômico baixo também está associado a maior risco para câncer colorretal, com maior incidência entre pessoas com menor nível educacional e vivendo em locais mais pobres. Na maioria dos lugares a incidência é maior entre homens e em faixas etárias maiores, sendo incomum antes dos 40 anos. Tem sido reportada mudança na localização do câncer colorretal com o tempo, sendo visto aumento de incidência no cólon direito (FAVORITI *et al* 2016).

Existe menor variabilidade na mortalidade no mundo, com as maiores taxas em ambos os sexos encontradas na Europa Central e Oriental e as menores na porção medial da África. Alguns países têm experimentado queda na mortalidade relacionada ao rastreamento, diagnóstico precoce, redução dos fatores de risco e melhora no tratamento oferecido; entretanto, países como México, Brasil, Chile, Equador, Romênia e Rússia apresentaram aumento de mortalidade. A mortalidade varia por raça e sexo, sendo maior em homens e negros (FAVORITI *et al* 2016).

A sobrevida, assim como incidência e mortalidade, varia por raça/etnia e sua disparidade está principalmente relacionada à diferença no acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento. Os autores concluem que o peso do câncer colorretal no mundo deverá aumentar com o envelhecimento da população e pela adoção de comportamento de risco principalmente nos países menos desenvolvidos. O menor padrão socioeconômico é um fator importante na disparidade de incidência, mortalidade e sobrevida por câncer colorretal. O rastreamento é ponto importante para diminuir a carga da doença (FAVORITI *et al* 2016).

Considerando os dados do GLOBOCAN 2012 e as diferenças entre as regiões, tem-se que, em números brutos, apesar de haver maior incidência de câncer colorretal em regiões mais desenvolvidas, a mortalidade é maior nas regiões menos desenvolvidas. Quando padronizadas as taxas, tanto mortalidade quanto incidência são maiores nas regiões mais desenvolvidas. Tanto a incidência quanto a mortalidade do câncer colorretal são maiores no sexo masculino que feminino. Globalmente, a incidência e mortalidade são maiores na população com idade maior ou igual a 65 anos, mas nas regiões da Organização Mundial de Saúde AFRO (África), EMRO (Região Mediterrânea Oriental) e SEARO (Região Sudeste da Ásia) são maiores em pessoas com menos de 65 anos. Quando se prediz o futuro até 2035, haverá crescimento de incidência e mortalidade, mas a região EURO, que tinha maior peso em 2012, será superada pela região WPRO (Região do Pacífico Ocidental) em 2035. Essa mudança pode estar relacionada à “ocidentalização” de muitos países do Oeste do Pacífico como China, Japão, Filipinas e Coreia, relacionada ao aumento da prevalência de obesidade, tabagismo, dietas ricas em carne e gorduras e sedentarismo, todos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal (DOUAIHER *et al*, 2017).

Para interpretar mudanças na tendência do câncer, é importante considerar modificações no risco de desenvolver a doença associado a fatores demográficos como o envelhecimento da população. Espera-se que, em 2050, a população da Espanha tenha 40% de sua população com mais de 60 anos. Buscando conhecer a carga de neoplasia que o envelhecimento da população pode acarretar na mortalidade pela doença, um grupo utilizou modelo idade-período-coorte bayesiano para fazer uma projeção do câncer em mulheres para o período de 2013-2022 utilizando dados de 1998-2012 (CLÈRIES *et al*, 2016).

Foram avaliados os tumores de mama, colorretal, pulmão e pâncreas; os quatro foram os primeiros em mortalidade entre mulheres na Espanha, por isso a escolha. O objetivo foi fornecer uma ferramenta para planejar programas de tratamento e prevenção, pois a redução da mortalidade é um objetivo importante nas intervenções e indicadora da efetividade das estratégias de controle de câncer. Nos dados de câncer colorretal também foram incluídos os casos de câncer de canal anal para análise. No período de 1998-2012, na faixa etária de 69 anos ou mais, o câncer colorretal mostrou o maior número de mortes, com aumento de 0,3% nas taxas brutas. Nas outras faixas etárias, por outro lado, as taxas brutas diminuíram substancialmente (CLÈRIES *et al*, 2016).

O melhor modelo para os dados de 1998-2012 foi idade-coorte, e este foi o modelo usado para a projeção. O resultado das projeções para o câncer colorretal mostra que ele continuará a ser a principal causa de morte na faixa etária de 69 anos ou mais na Espanha e em 2022 vai superar o câncer de mama como primeira causa de morte considerando-se todas as faixas etárias agregadas (CLÈRIES *et al*, 2016).

Os autores argumentam que mudanças no risco de morte irão contribuir fortemente para a carga de mortalidade por câncer de pulmão e pâncreas, enquanto

mudanças demográficas irão contribuir para a não redução da tendência de mortalidade por câncer colorretal. Como limitações, os autores colocam: estudo restrito ao sexo feminino o que tem utilidade pequena em cânceres não específico por sexo; heterogeneidade do ponto de vista clínico do câncer colorretal e pulmão e não abordagem da heterogeneidade molecular desses tumores o que atualmente influencia seu tratamento. Todas as conclusões estão baseadas no pressuposto de que as tendências históricas irão ser mantidas; todos os dados de incidência são baseados em sete registros de câncer que cobrem 20% da população. O número de mortes por câncer colorretal deve aumentar pelo envelhecimento da população, paralelamente espera-se nivelamento nos grupos etários mais jovens, o que foi detectado no início dos anos 2000. Fatores de dieta estão relacionados ao aumento do risco de câncer colorretal, enquanto a implementação de programas de rastreamento pode ser importante para a prevenção e diagnóstico precoce, com conseqüente melhora no prognóstico da doença. O programa de rastreamento foi iniciado no início dos anos 2000, mas, em 2015, espera-se que tal programa cubra 50% da população da Espanha entre 50-69 anos. Mudanças demográficas (envelhecimento) e nos fatores de risco podem ter impactos diferentes no risco de câncer das mulheres espanholas (CLÈRIES *et al*, 2016).

Um estudo anterior, utilizando um modelo autorregressivo, avaliou o padrão espaço-temporal do risco relativo de mortalidade por câncer colorretal na Espanha no período de 1975-2008. Tradicionalmente, a estimativa de mortalidade é feita com taxas de mortalidade padronizadas, mas elas apresentam grande variabilidade em regiões com densidade populacional pequena ou quando o número de casos observados é pequeno, nesse caso são necessários modelos para obter estimativas mais confiáveis considerando informações de vizinhança no espaço e no tempo (ETXEBERRIA *et al*, 2014).

A fim de analisar como o padrão geográfico de risco relativo se relaciona com o tempo, os autores utilizaram um modelo com distribuição autorregressiva condicional (CAR) para espaço, aleatório de primeira ordem para o tempo e empregaram interação espaço-tempo correspondente. A análise foi feita para homens e mulheres em dois grupos etários (50-69 e ≥ 70 anos). Mapas revelaram diferenças por sexo. Para homens, nos dois grupos houve aumento pronunciado de risco nas partes Norte e Central da Espanha, área Mediterrânea e algumas províncias do Sul. Para os homens do grupo etário entre 50-69 anos a tendência foi de estabilização a partir de 2001, mas, para o grupo mais idoso, o risco pareceu continuar aumentando. Um grupo de províncias de alto risco foi identificado no noroeste da Espanha. Para mulheres, o padrão temporal foi estável ao longo do período, mas no grupo entre 50-69 pareceu haver aumento no fim do período. Um declínio claro de norte a sul na faixa oriental e ocidental do país foi visto nas mulheres entre 50-69 anos; nas mulheres ≥ 70 anos o padrão geográfico não ficou claro (ETXEBERRIA *et al*, 2014).

Para os autores, uma limitação seria de que, por ser um estudo ecológico, as variáveis relacionadas aos indicadores socioeconômicos, hábitos socioculturais e dieta não foram exploradas. De toda forma, o estudo pode oferecer uma visão interessante para a epidemiologia e saúde pública da mortalidade por câncer colorretal e, segundo os autores, deveria ser considerado na decisão de implementação de programas de rastreamento nas províncias (ETXEBERRIA *et al*, 2014).

Utilizando técnicas de mapeamento de doenças em pequenas áreas, foi feito um estudo da distribuição espacial municipal de alguns tipos de neoplasia na Espanha no período de 1989 a 2008. O mapeamento da mortalidade por câncer e por outras doenças tem mostrado que existem fatores de risco de natureza territorial (também ambiental) e padrões de influência geográfica. Foram avaliados câncer de estômago, colorretal,

pulmão, mama em mulheres, próstata e bexiga. Os casos eram divididos por cidades (8073 municípios) e sexo (LÓPEZ-ABENTE *et al*, 2014).

O risco relativo suavizado dos municípios foi calculado utilizando o modelo autorregressivo condicional proposto por Besag, York e Mollié (BYM). O modelo é baseado no ajuste de um modelo espacial Poisson com os casos observados como variável dependente, casos esperados como *offset* e dois tipos de efeitos aleatórios que levam em conta: (a) contiguidade dos municípios (termo espacial) e (b) heterogeneidade municipal. O intercepto quantifica a taxa média de mortalidade em todas as cidades. Foi ajustado um modelo para cada período (1989-1993, 1994-1998, 1999-2003, 2004-2008). Para ter um indicador da presença de padrão espacial, foi estimada a variância do risco relativo correspondente ao componente espacial estruturado e ao do não estruturado, bem como a proporção da variância explicada pelo componente espacial estruturado. A ferramenta para a inferência Bayesiana foi a aproximação integrada aninhada Laplace (INLA) com o pacote R-INLA disponível no software livre R (LÓPEZ-ABENTE *et al*, 2014).

A maioria das neoplasias estudadas mostrou redução na mortalidade, mas houve aumento para câncer colorretal em homens entre o 3º e 4º quinquênio de 1,2%. O câncer colorretal representou no período de estudo 14.5% de todas as mortes por câncer na Espanha. O padrão geográfico para essa neoplasia não foi muito pronunciado e mostrou similaridade entre os sexos. O achado mais característico foi no primeiro período para homens e os dois primeiros períodos para mulheres em que houve excesso de mortalidade nas cidades da Catalunha e na província de Leon, padrão que foi atenuado nos quinquênios seguintes (LÓPEZ-ABENTE *et al*, 2014).

Como o desenvolvimento da doença maligna é um processo lento, influenciado por muitos fatores, a epidemiologia da doença não pode ser entendida sem pensar na

interação entre diferentes fatores externos/ambientais e genéticos. Por outro lado, o padrão espacial pode revelar diferentes fatores de risco e contribuir de forma significativa para estabelecer políticas para o combate à doença em diferentes áreas e grupos populacionais. A sobrevida relativa para câncer colorretal na Espanha, em 5 anos, para ambos os sexos é 53.6% (54.9% para cólon e 51.7% para reto). A frequência desses tumores é maior em regiões mais desenvolvidas (LÓPEZ-ABENTE *et al*, 2014).

Nos últimos 5 anos do período de estudo, algumas áreas autônomas, de acordo com o *European Screening Guideline*, iniciaram programas de rastreamento. Esses programas, embora tenham tido pouca ou nenhuma influência nos achados do estudo atual, irão contribuir para futuras reduções de incidência e mortalidade por câncer colorretal e poderão alterar o padrão espacial se não forem estendidos a toda a população. Para homens, o padrão geográfico do câncer parece estável ao longo do período; já para mulheres, parece haver um padrão espacial nos últimos cinco anos que precisa ser monitorado (LÓPEZ-ABENTE *et al*, 2014).

Estudo destinado a avaliar o padrão espaço temporal da incidência de câncer colorretal por sexos, em diferentes áreas de saúde de Navarre, uma das 17 regiões autônomas da Espanha, considerou o período de 1990 a 2005. Pela primeira vez, Pamplona foi dividida em diferentes áreas de saúde para avaliar os dados permitindo saber o estado desse câncer em diferentes áreas da cidade. O estudo é baseado nos casos incidentes de câncer de cólon e reto relatados ao Registro de Câncer de Navarre. Para se considerar um panorama global, foi feita distribuição por idade da incidência e taxas padronizadas por idade por 100.000 (população europeia) separadas por área e sexo. Posteriormente, o risco anual da incidência (padronização indireta) para câncer colorretal foi calculado em separado por sexo (UGARTE *et al*, 2012).

O modelo estatístico utilizado foi a distribuição autorregressiva (CAR) para espaço, tempo e interação espaço-temporal aleatorizada. Esse modelo pertence à classe dos modelos descritos por Knorr-Held (2000). O número limitado de casos incidentes por faixa etária os levou a considerar uma análise espaço-temporal por sexo sem divisão por grupo etário. O modelo CAR foi ajustado para homens e mulheres (UGARTE *et al*, 2012).

A principal conclusão vinda do estudo foi de que a incidência de CRC mostrou aumento de tendência na maioria das áreas, sendo menos pronunciada nas mulheres que nos homens. A partir da segunda metade do período, a maioria das áreas apresentou risco estimado acima de um, mas eles foram significativos somente para homens em três áreas dentro de Pamplona (Ensanche, Milagrosa/Azpillagaña/Mendillorri e San Juan) (UGARTE *et al*, 2012).

Ao longo da última década, tem havido um aumento do interesse na pesquisa dos efeitos da área de residência na saúde da população, particularmente ao nível de pequenas áreas. Esse interesse aumentou porque fatores individuais não são suficientes para explicar a causa de doenças e saúde-doença: contextualizar fatores da área de residência, como nível de desemprego, também devem ser considerados. Além disso, as características da área de residência podem contribuir para desigualdades sócio-econômicas e ambientais em saúde. O estudo das desigualdades de saúde em pequenas áreas urbanas permite que as áreas susceptíveis à intervenção sejam identificadas (UGARTE *et al*, 2012).

A mortalidade por câncer no Reino Unido, apesar de em queda, continua sendo uma das principais causas de mortalidade. Foi avaliada tendência de mortalidade padronizada por idade dos cânceres de cólon, próstata, pulmão e mama, no período de 1991 a 2007. Para efeito de comparações, os dados foram divididos em 11 regiões do

país, coletando dados de registros locais e utilizando regressão *joinpoint*. Entre 1991 a 2007, as taxas de mortalidade padronizadas para os quatro tipos de neoplasia diminuíram no Reino Unido em todas as faixas etárias e regiões (MARSHALL *et al.*, 2016).

Para o câncer de cólon, todas as regiões tiveram redução estatisticamente significativa da mortalidade ($p < 0.05$), mas com pequenas diferenças regionais (por exemplo: -2.96%/ano em Trent a -2.29%/ano em Oxford). Em todas as regiões, a mortalidade por câncer de cólon reduziu de forma consistente, apesar do aumento da incidência. A redução da mortalidade pode estar relacionada a um programa de rastreamento consistente e melhora no tratamento. As taxas de mortalidades e as mudanças em sua tendência podem ser uma medida bruta da efetividade das políticas de saúde (MARSHALL *et al.*, 2016).

Considerando o período de 2003-2012, incidência e mortalidade por câncer colorretal e canal anal apresentaram redução na Alemanha. Incidência e mortalidade foram maiores no sexo masculino. Houve redução de aproximadamente 14% na incidência e mais de 20% na mortalidade padronizadas por idade. O resultado foi atribuído à implementação do programa de rastreamento (BRENNER *et al.*, 2016).

A tendência de mortalidade por câncer gastrointestinal na Hungria foi avaliada incluindo casos de câncer de esôfago, gástrico e colorretal (incluindo canal anal) no período de 1963-2012 e casos de câncer hepático, pâncreas e vesícula biliar no período de 1979-2012. As análises foram feitas por faixa etária, sexo e sítio de doença utilizando o registro nacional de base populacional (FARKAS *et al.*, 2016).

O câncer colorretal que incluiu canal anal foi a causa mais comum de morte com maior taxa padronizada (25.01/100.000 pessoas-ano). Os homens apresentaram maior risco de morte por câncer gastrointestinal que mulheres, exceto para vesícula biliar. Na

mortalidade por câncer colorretal, foi visto aumento de aproximadamente 3% ao ano até 1978, 1,5% aumento por ano até pico em 1998, seguido de redução significativa até 2006 e mantendo-se mais constante depois disso. Contudo, o risco de mortalidade por câncer colorretal e pâncreas aumentou em homens entre 40-59 anos durante todo o período de estudo quando comparado a outras faixas etárias (FARKAS *et al*, 2016).

As taxas de mortalidade por câncer na Hungria são particularmente altas, mas a detecção precoce do câncer gastrointestinal poderia melhorar o resultado nessas neoplasias. O objetivo do rastreamento é a redução da mortalidade através da descoberta da doença em estágios iniciais. O câncer colorretal seria um bom candidato para rastreamento pela possibilidade de detectar lesão precursora e o benefício do tratamento na doença inicial (FARKAS *et al*, 2016).

Como o câncer é a segunda causa de morte nos EUA, o estudo de Siegel e colaboradores faz projeções para 2018 e revisa a ocorrência de câncer baseado em dados de incidência de 2014 e mortalidade de 2015. As taxas foram padronizadas utilizando a população padrão dos EUA de 2000 e expressas por 100.000. A mudança percentual anual utilizou o modelo de regressão *joinpoint*. Quando possível, o atraso na apresentação/relatos dos casos que ocorre pela demora na captura de casos e correções, foi ajustado (SIEGEL *et al*, 2018).

O câncer colorretal é o terceiro mais frequente na estimativa de novos casos e mortes para homens e mulheres. Na última década, a incidência global de câncer diminuiu cerca de 2% ao ano em homens e ficou estável entre as mulheres. Para o câncer colorretal, a incidência é geralmente igual entre homens e mulheres e, de 2005 a 2014, a incidência diminuiu entre 2-3% ao ano, embora a tendência tenha ficado estável nos últimos anos entre mulheres. A redução foi atribuída à redução nos fatores de risco e ao rastreamento.

Apesar da redução global da incidência do câncer colorretal, nas faixas menores que 55 anos, observou-se aumento de 2% ao ano do meio da década de 90 a 2014. A sobrevida em 5 anos combinada para todos os casos de câncer foi 68% em brancos e 61% para negros. A mortalidade tem apresentado declínio nos últimos anos principalmente entre homens. Esse declínio é principalmente como resultado da redução do tabagismo e avanços na detecção precoce e tratamento. A redução da mortalidade por câncer colorretal foi de 52% no período de 1970 a 2015 considerando todas as faixas etárias, mas aumentou levemente nos indivíduos mais jovens que 55 anos desde meados dos anos 2000 (SIEGEL *et al*, 2018).

A incidência e sobrevida por câncer em Taiwan, no período de 2002 a 2012 foi apresentada por Chiang e colaboradores. Os dados foram coletados do Registro de Câncer de Taiwan existente desde 1979, mas que apresentou melhorias na coleta e completude dos dados a partir da promulgação do *Cancer Control Act* em 2003. A análise de sobrevida utilizou os dados de 2004 a 2008 com status vital acompanhado até 31 de dezembro de 2013. As taxas brutas e padronizadas por idade (método direto utilizando população padrão mundial) de incidência foram estimadas para todas as neoplasias no período de 2002 a 2012. A tendência nas taxas padronizadas por idade foi analisada usando mudança percentual anual (APC) com análise de regressão de *joinpoint*. Para quantificar a tendência de incidência, foi calculada média de mudança percentual anual (AAPC) e intervalo de confiança (CI). A sobrevida relativa foi estimada pela divisão da sobrevida observada pela sobrevida esperada entre grupos comparáveis na população (idade, sexo e ano calendário da observação) com o método de Ederer II. As taxas de sobrevida relativa padronizadas por idade também foram realizadas para futuras comparações com outros países (CHIANG *et al*, 2016).

A incidência de câncer aumentou de 348.39/100.000 em 2002 para 401.18 em 2012 com AAPC de 1.7% e média de 1:3 para homens e mulheres. O câncer colorretal estava entre aqueles diagnosticados predominantemente em estágio avançado (III-IV). A sobrevida em 5 anos para o câncer colorretal diagnosticado em estágio I estava entre aqueles tumores com sobrevida maior que 93%. As taxas de sobrevida relativa para câncer de cólon e reto entre mulheres foram 62.5% e 65.8%, respectivamente; já para homens foi 62.5% para cólon e 62.1% para reto. A sobrevida em 5 anos específica por estágio foi similar entre homens e mulheres para câncer colorretal (CHIANG *et al*, 2016).

Os autores consideraram que o maior achado do estudo foi o aumento da incidência de câncer na população de Taiwan no período de 2002 a 2012. E que para avaliar possíveis efeitos na política pública para a sobrevida da população seria necessário ter uma linha de base da sobrevida específica por estágio dos principais tipos de câncer. Taiwan dispõe de programa de rastreamento para câncer colorretal. A taxa de sobrevida relativa para o câncer colorretal é similar à encontrada em países ocidentais, o que pode ser explicado por rastreamento e tratamento adequado. Estudos futuros serão necessários para entender o aumento da incidência de câncer em Taiwan (CHIANG *et al*, 2016).

Foram apresentados os dados sobre incidência e sobrevida do câncer colorretal utilizando os dados do Registro de Câncer da Arábia Saudita, no período de 1994-2010. O estimador de Kaplan-Meier foi o método utilizado para cálculo da sobrevida em 5 anos, mas foi utilizada uma amostra para esse cálculo. Os autores encontraram aumento de incidência concomitante ao crescimento populacional e de expectativa de vida. Considerando a média de idade de aparecimento do câncer colorretal na população (60 anos para homens e 55 anos para mulheres), os autores advogam que o início do rastreamento deveria ser idade de 45 anos para ambos os sexos (ALSANEA *et al*, 2015).

A sobrevida em 5 anos estimada para todo o período foi de 44.6% (1994-1999 foi 44.7% e 2000-2004 foi 44.3%). A menor sobrevida comparada aos países desenvolvidos poderia estar relacionada ao estadiamento avançado inicial e a ausência de programa nacional de rastreamento. O taboo social relacionado ao câncer e em particular o câncer colorretal também pode ter interferido no resultado encontrado (ALSANEA *et al*, 2015).

Comparando com os dados de sobrevida encontrados nos Estados Unidos da América por estágio, os autores mostram resultados inferiores e questionam que o cuidado na Arábia Saudita também precisa de atenção e melhora. Quando os dados da amostra do país são comparados aos dados de sobrevida de um serviço quaternário de tratamento de câncer de reto, a sobrevida em 5 anos no serviço isolado foi de 65.9%, muito melhor, o que confirma a necessidade da melhoria do atendimento no país. A sobrevida encontrada para mulheres foi melhor que para os homens. A utilização de uma amostra e não toda a população foi considerada pelos autores uma limitação do estudo, além da possibilidade de inacurácia das informações do registro (ALSANEA *et al*, 2015).

Utilizando o método de Kaplan-Meier, foi avaliada a sobrevida global e livre de doença em uma coorte histórica de paciente portadores de câncer de cólon e reto atendidos no *Instituto de Cancerologia de Medellín* no período de 2011 a 2015. A sobrevida global foi o decorrido do diagnóstico até a morte independente da causa. A sobrevida livre de doença foi a decorrida desde o fim do tratamento até aparecimento de sinais e sintomas da doença. O programa estatístico STATA 12 foi utilizado na análise dos dados (CAMPO-SÁNCHEZ *et al*, 2018).

Foram incluídos 1500 pacientes, 824 (54.7%) com câncer de cólon e 676 (45.1%) com câncer de reto. A sobrevida global em 5 anos foi de 45.5% (IC_{95%}: 42.3-48.6%) para o grupo de pacientes, menor que o observado em outros países. As curvas de Kaplan-

Meier mostraram sobrevida global maior para os pacientes com câncer de cólon ($p < 0.05$), ao contrário do que foi visto nos Estados Unidos e, nesses pacientes o comportamento foi melhor para o câncer de cólon direito em relação ao esquerdo, novamente, o oposto de outros estudos (CAMPO-SÁNCHEZ *et al*, 2018).

Os autores observaram que o câncer de cólon é um problema grave, já que outros estudos mostraram aumento de incidência dessa neoplasia no país e projeções de aumentos ainda maiores até 2045. Eles discutem ainda que, ao contrário do que foi visto em países desenvolvidos, tem havido um aumento de mortalidade em países com poucos recursos, como a Colômbia. Possíveis causas seriam aumento da exposição a fatores de risco pela maior urbanização, detecção tardia pela pouca disponibilidade de recursos de prevenção e dificuldade de acesso a tratamento. O estudo conclui que o rastreamento para o diagnóstico precoce seria o melhor caminho para a melhora dos resultados (CAMPO-SÁNCHEZ *et al*, 2018).

Dados sobre incidência e mortalidade por câncer colorretal (incluindo canal anal) na América Central e América do Sul evidenciaram comportamentos diferentes entre os países e sexos. Na maioria dos países, incidência e mortalidade foram maiores entre homens. A discrepância no padrão de mortalidade entre as localidades observadas no estudo poderia ser explicada pelas diferenças na infraestrutura dos sistemas de saúde, tratamento e acesso e também pelos custos relacionados ao diagnóstico. As diferenças geográficas nas taxas de câncer colorretal podem, também, estar relacionadas às diferenças na prevalência dos fatores de risco (SIERRA e FORMAN, 2016).

As altas taxas de incidência vistas no Uruguai, Brasil e Argentina, são comparáveis àquelas vistas em países com alto índice de desenvolvimento humano e podem estar relacionadas, ao menos em parte, à adoção de estilo de vida “ocidentalizado”

e mudanças na dieta. Seria um grande desafio, a implementação de um programa de rastreamento para uma área com tantas diversidades. Dada a capacidade limitada de rastreamento e a transição no índice de desenvolvimento humano de alguns países, seria muito importante a vigilância da incidência e mortalidade na região (SIERRA e FORMAN, 2016).

2.2.2 No Brasil

A evolução da mortalidade por câncer colorretal no Brasil, no período de 1996-2015, mostrou ter havido aumento proporcional de morte por esse tipo de câncer (5.69% para 7.08%). A média de mortalidade foi maior na região Sul e na faixa etária 60 anos ou mais ($p < 0.001$). Apesar de ter sido evidenciada maior mortalidade entre mulheres ela não foi significativa. ($p = 0.341$). Sobre a tendência de mortalidade considerando ambos os sexos e em todas as regiões a tendência observada foi de aumento nos dois sexos e em todas as regiões, mas a velocidade de crescimento nas regiões Norte e Nordeste foi maior que nas regiões Sul e Sudeste. Os resultados encontrados podem refletir diferenças socioeconômicas, comportamentais e de acesso (DUTRA *et al*, 2018).

As disparidades na mortalidade por câncer colorretal entre os estados brasileiros, para o período de 1996 a 2012, foram apresentadas por Oliveira e colaboradores. O estudo considerou quatro modelos: regressão linear da taxa de mortalidade e taxa de mortalidade ajustada por causa mal definida, pelo produto interno bruto per capita e coeficiente de Gini e pelos três indicadores (OLIVEIRA *et al*, 2018).

As maiores taxas percentuais foram vistas no Sudeste, Sul e Centro Oeste, mas os maiores aumentos foram no Norte e Nordeste. Quando ajustado pelos três indicadores, o incremento manteve-se significativo nos estados do Piauí, Ceará e Rio Grande do Sul para ambos os sexos; em homens, também houve aumento no Brasil, e nos estados da

Paraíba, Espírito Santo, São Paulo e Goiás; para mulheres, os estados de Roraima, Amapá, Maranhão, Sergipe, Mato Grosso do Sul e Distrito Federal também mostraram aumento (OLIVEIRA *et al*, 2018).

Os autores destacam as diferenças regionais do Brasil relacionadas a renda, escolaridade e acesso, e também os diferentes estágios de transição demográfica, epidemiológica e nutricional dos diversos estados brasileiros. Além disso, as mudanças nas tendências quando da adição ao modelo da taxa de mortalidade por causa mal definida, mostra a influência da qualidade da informação na análise de tendência. A preocupação com o sub-registro, principalmente nas regiões Norte e Nordeste, também pode ter influenciado no resultado (OLIVEIRA *et al*, 2018).

A carga da mortalidade por câncer, nos anos de 1995 e 2015, utilizando as taxas de mortalidade ajustadas e respectivos intervalos de confiança para o Brasil e Unidades da Federação, mostrou redução da mortalidade por câncer gástrico nos dois sexos, câncer de colo de útero para o sexo feminino e pulmão e esôfago entre os homens, mas aumento do câncer de pulmão entre mulheres e câncer colorretal entre homens (+29.5%). O aumento do câncer colorretal entre homens ocorreu em quase todos os estados da região Nordeste, Amapá e Mato Grosso do Sul, mas o maior aumento foi no estado do Ceará. Apesar disso, as maiores taxas de mortalidade para o câncer colorretal são encontradas nas regiões Sul e Sudeste. Os achados sobre câncer colorretal foram correlacionados aos indicadores socioeconômicos (GUERRA *et al*, 2017).

Utilizando os dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) no período de 1980-2013, foi realizado um estudo sobre a tendência de mortalidade por câncer colorretal (incluindo canal anal) no Brasil. Os óbitos que não tinham informação de idade, sexo e local de residência foram excluídos. O risco de morte foi estimado usando

taxas de mortalidade expressas por sexo e faixa etária. Foi observada uma melhora significativa na qualidade dos dados do SIM no período. O aumento do risco de morte foi de 41% no período de 1981-1996 e 84% de 1997-2012. O risco de morte foi significativamente maior entre homens, principalmente nos últimos 15 anos (OLIVEIRA e RÊGO, 2016).

Os autores acreditam que as estratégias de prevenção, como detecção precoce e exposição a fatores de risco, podem afetar de forma diferente homens e mulheres. As razões para essas diferenças não são claras, mas dieta e uso de hormônios podem proteger as mulheres. Aumento da prevalência de obesidade e a inatividade física podem contribuir globalmente para um aumento de risco. Seria importante a melhora no rastreamento nos países em desenvolvimento, aumento das ações de prevenção primária com objetivo de reduzir fatores de risco como obesidade, inatividade física e tabagismo e, também a capacitação técnica dos profissionais envolvidos no cuidado a esses pacientes para a redução da mortalidade (OLIVEIRA e RÊGO, 2016).

Utilizando dados não identificados do Registro de Câncer de Base Populacional de Brasília (período 1999-2002); Campo Grande (2000-2001); Cuiabá (2000-2004); Goiânia (1988-2008) para o cálculo de incidência e os dados do SIM no período de 1996-2008 no cálculo da mortalidade das mesmas cidades, foi avaliada a tendência e ajustado um modelo idade-período-coorte (OLIVEIRA *et al*, 2016)

A incidência para o câncer de cólon variou entre 4,49-23,19/100.000, sendo que as maiores taxas padronizadas foram encontradas em Cuiabá (23,19 e 22,39/100.000 entre homens em 2005 e mulheres em 2004 respectivamente), para o câncer de reto as taxas variaram entre 1,25-11,18/100.000, sendo que as maiores taxas foram vistas em mulheres em Cuiabá (11,18/100.000 em 2000) e homens em Goiânia (9,48/100.000 em 2004). A

tendência de mortalidade para o câncer de cólon mostrou elevação em todas as cidades pesquisadas e em ambos os sexos, sendo que as maiores elevações observadas foram entre homens em Cuiabá (8,1%) e mulheres em Goiânia (6,1%). Para o câncer de reto, os maiores aumentos ocorreram entre homens em Goiânia (7,3%) e mulheres em Brasília (6,9%). Considerando a abordagem idade-período-coorte do estudo, o risco relativo para o câncer de cólon foi três vezes maior naqueles nascidos antes de 1966, particularmente naqueles do sexo masculino em Brasília e sexo feminino em Campo Grande (OLIVEIRA *et al*, 2016).

Os autores consideraram heterogêneo o padrão da incidência e o relacionam ao padrão alimentar da região; reforçam, ainda, o aumento da imigração para a região a partir de 1960 pela expansão de novas áreas residenciais em torno do Distrito Federal e a expansão da agricultura nas décadas de 70 e 80 atraindo a população do Sul para Cuiabá e Campo Grande. A preservação dos hábitos da população vinda das regiões Sul e Sudeste pode contribuir para a alta incidência. O aumento da mortalidade também foi relacionado ao estilo de vida (OLIVEIRA *et al*, 2016)

Outro estudo sobre a mortalidade por câncer colorretal no Brasil analisa a tendência por região geográfica no período de 1996-2010 e prediz o cenário até 2025. São incluídos casos de câncer colorretal (C18-20) e canal anal (C21). Análise da coorte de nascimento foi realizada por região geográfica, de acordo com sexo, e os períodos foram divididos de cinco em cinco anos. As predições foram feitas por sexo para os períodos de 2011-2015, 2016-2020 e 2021-2025 usando o modelo idade-período-coorte do programa *Nordpred* disponível no pacote estatístico R. Sobre o período de 1996 a 2010, os autores encontraram, pela análise de regressão *joinpoint*, resultados levemente mais altos para mulheres que para homens quando todas as regiões foram analisadas. Inicialmente, para o sexo masculino houve aumento de tendência significativa em todas as regiões com

estabilidade da mortalidade a partir de 2006. Para o sexo feminino, a região Norte mostrou queda na mortalidade e elevação em todas as outras regiões até 2006, a partir daí houve aumento das taxas de mortalidade no Norte e estabilidade nas demais regiões (SOUZA *et al*,2014).

A análise da coorte de nascimento mostrou que, a partir de 1958, foi observada estabilização ou redução das taxas de mortalidade. O aumento entre homens na mortalidade seria de 76%, sendo 20% atribuído ao risco e 56% ao aumento populacional. Nas mulheres, o aumento esperado seria 68%, 7% atribuído ao risco e 61% ao aumento populacional. Taxas de mortalidade irão aumentar nas regiões Norte e Nordeste para os dois sexos, reduzir entre homens e mulheres da região Sul e reduzir entre mulheres na região Sudeste. As reduções estariam relacionadas à redução do risco. Haveria, portanto, um aumento global na mortalidade causada pelo aumento populacional, entretanto, no Sul e Sudeste, áreas mais desenvolvidas, análise de tendência indica estabilidade e sinais para o futuro de redução da mortalidade. Foram enfatizadas as diferenças existentes no país, com grandes populações rurais nas regiões Norte, Nordeste e Centro Oeste e a menor oferta de serviços especializados nesta região. O acesso e as distâncias nessas regiões também seriam fatores que dificultariam o diagnóstico precoce e o tratamento da doença. Uma sugestão do estudo seria a descentralização dos serviços especializados na busca de reduzir as iniquidades sendo estratégia importante para redução da incidência e mortalidade. A rede de atenção primária segue sendo fundamental na prevenção e educação da população, além de ser mais efetiva e ter custo menor que o as medidas de assistência (SOUZA *et al*, 2014).

Considerando a importância de conhecer o perfil do câncer colorretal nas populações e a disponibilidade e interesse do Registro de Câncer de Base Populacional

na liberação desses dados para análise, optou-se por avaliar a carga de doença por câncer colorretal nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande.

Como análise inicial, utilizaram-se os dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade para avaliação da tendência temporal e espaço-temporal de mortalidade pela doença no estado no período de 1996 a 2015, para melhor conhecimento das diferenças observadas no período.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Avaliar a carga de doença por câncer colorretal nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande e a mortalidade no Estado do Mato Grosso.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar a tendência temporal e espaço temporal da mortalidade por câncer colorretal no Estado do Mato Grosso no período de 1996 a 2015.

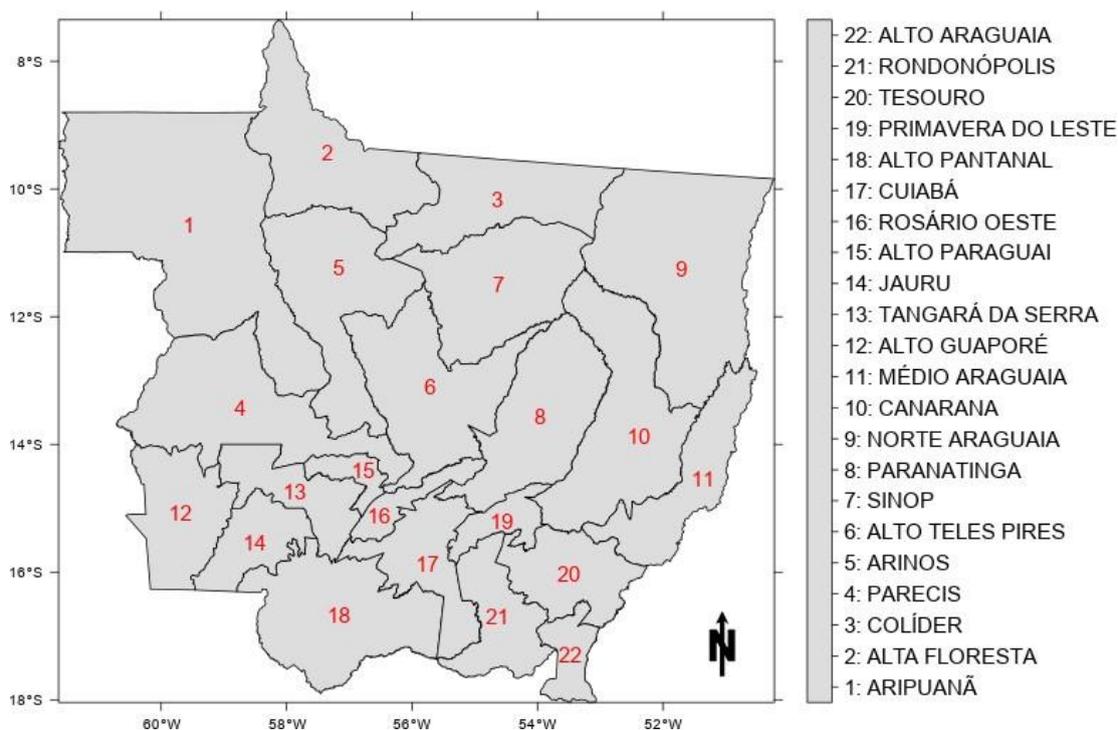
Avaliar a incidência e mortalidade por câncer colorretal nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande no período de 2000 a 2009 e 1996 a 2015, respectivamente.

Avaliar a sobrevida causa específica e *net survival* nos casos incidentes de câncer colorretal nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande no período de 2000 a 2009.

4 Material e Métodos/Cenário

O Estado do Mato Grosso tem área total de 903.378,908 km², terceiro maior estado do Brasil em área, com a baixa densidade populacional de 3,36 habitantes/km², o que o coloca em 19º entre as 27 Unidades de Federação (BRASIL, 2018). Está organizado em 22 microrregiões de saúde (Figura 1) e 141 municípios.

Figura 1 – Microrregiões do Estado do Mato Grosso:

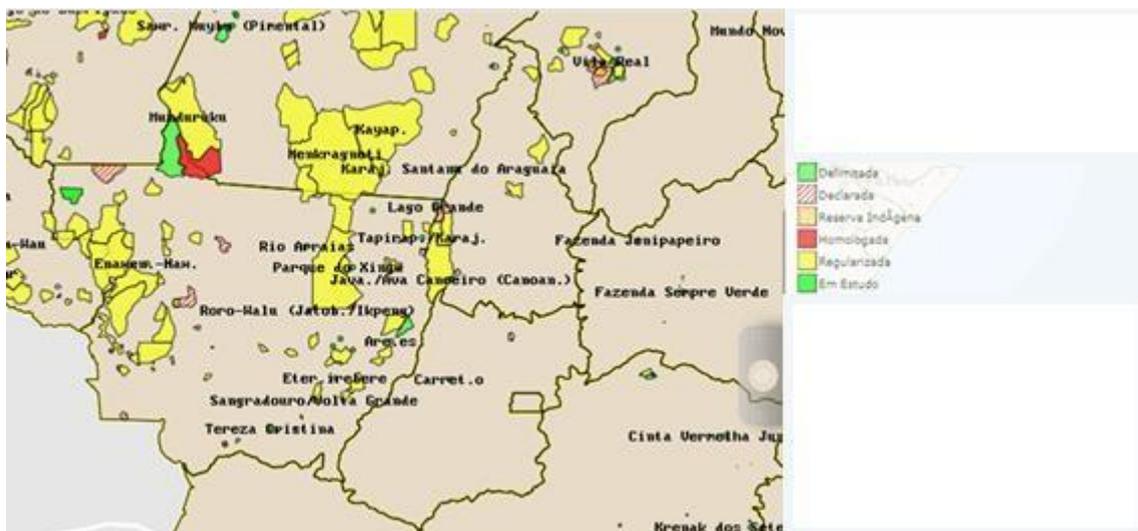


Fonte: IBGE

As 22 microrregiões são administrativamente agrupadas para compor 5 mesorregiões: Norte (microrregiões 1-8: Aripuanã, Alta Floresta, Colíder, Parecis, Arinos, Alto Teles Pires, Sinop e Paranatinga); Nordeste (9-11: Norte Araguaia, Canarana e Médio Araguaia); Sudoeste (12-14: Alto Guaporé, Tangará de Serra e Jauru); Centro Sul (15-18: Alto Paraguai, Rosário Oeste, Cuiabá e Alto Pantanal) e Sudeste (19-22: Primavera Leste, Tesouro, Rondonópolis e Alto Araguaia).

O estado possui, ainda, em sua organização, 87 terras indígenas entre: terras em estudo, delimitada, declarada, homologada, regularizada e interdita (BRASIL, 2018). Pelo Censo de 2010, 1,4% da população do estado se auto declarou indígena. Com relação ao percentual relativo da população autodeclarada indígena, o estado do Mato Grosso ocupa o 5º lugar entre as Unidades da Federação. O município de Campinápolis, situado na microrregião de Canarana (mesorregião Nordeste), está entre os dez municípios brasileiros com maior contingente de população indígena vivendo em domicílio rural (BRASIL, 2012). Na figura 2, temos as áreas de reserva indígena do Estado, disponibilizado no site da FUNAI.

Figura 2 – Áreas indígenas do Estado do Mato Grosso:



Fonte: FUNAI, mapas, I3Geo

Como evidenciado no mapa, grande parte das terras indígenas do estado são regularizadas e estão nas mesorregiões Norte e Nordeste (BRASIL, 2018). A ocupação e acesso nessas áreas podem ocorrer de forma diferenciada.

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do estado do Mato Grosso em 2010 foi de 0,725, considerado alto. O índice que mais contribuiu para esse resultado foi a longevidade, seguido de renda e educação. O estado do Mato Grosso ocupa a 11ª posição

entre as Unidades da Federação. Seu desenvolvimento ao longo do tempo pode ser visto nos mapas abaixo (BRASIL, 2019).

Figura 3 – Evolução do Índice do Desenvolvimento Humano no Estado do Mato Grosso (períodos 1991, 2000 e 2010)



Fonte: Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil

O estado é chamado o celeiro do país sendo importante produtor de soja, milho e algodão. O estado também possui grande rebanho bovino e é o maior produtor de pescado de água doce do Brasil (MATO GROSSO, 2018).

Mas, no ano de 2015, o Mato Grosso foi também o maior consumidor de agrotóxico, seguido de Paraná e Rio Grande do Sul. Entre os dez municípios que mais consumiram agrotóxicos no Brasil, sete estavam situados no Mato Grosso: Sorriso, Sapezal, Campo Novo de Parecis, Nova Mutum, Nova Ubiratã, Diamantino e Campo Verde (PIGNATI *et al*, 2017).

A pesquisa utilizou, ainda, os municípios do estado do Mato Grosso para buscar uma possível correlação entre a distribuição espacial dos fatores ambientais (plantio e consumo de agrotóxicos) e indicadores de saúde; dessa forma foi possível avaliar a utilidade dessa estratégia na vigilância em saúde. Os indicadores de saúde selecionados para cada tipo de intoxicação foram: intoxicação por agrotóxico (aguda), malformação fetal (subaguda) e mortalidade por câncer infante juvenil (crônica). A maior concentração

de consumo de agrotóxicos foi no centro e sul do estado onde a produção agrícola foi mais intensa. Existiu correlação positiva entre os indicadores de saúde e o consumo de agrotóxicos. Os autores argumentam que a utilização de mapas torna possível a visualização dos locais potenciais de poluição ambiental e seria uma importante ferramenta para vigilância participativa e preventiva (PIGNATI *et al*, 2017).

4.1 Análise da tendência de mortalidade no Estado do Mato Grosso

Trata-se de estudo ecológico retrospectivo de série temporal, para avaliar a tendência de mortalidade por câncer colorretal no estado do Mato Grosso no período de 1996 a 2015. O estudo utilizou os dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) disponibilizados no portal do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (BRASIL, 2017).

Foram incluídos todos os casos de óbito de residentes no estado que tiveram como causa básica o câncer de cólon (C18), câncer de junção retossigmóide (C19) e câncer de reto (C20), assim classificados pela Classificação Internacional de Doenças -10 (CID 10). Justifica-se a seleção desse período que utiliza a Classificação Internacional de Doenças 10 (CID10), para que fosse possível excluir os casos de câncer de canal anal (C21) (OMS, 1995). O câncer de canal anal geralmente apresenta histologia diferente, o carcinoma epidermóide, e está fortemente associado a infecção pelo Papiloma Vírus (HPV) (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2019).

Optou-se nesse estudo pela não realização da correção de óbitos por causas mal definidas considerando que a consolidação da base de dados de 2011 do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) destacou uma queda importante neste tipo de codificação. Além disso o percentual de óbitos classificados como causa mal definidano

estado de Mato Grosso é igual a 2,34%, menor que o valor recomendado de 10% para este parâmetro (APÊNDICE 1).

As variáveis utilizadas foram estratificadas por sexo, região geográfica (mesorregião e microrregião) e faixa etária (três faixas etárias para mesorregiões, <45 anos, 45-64 anos e ≥ 65 anos; e duas faixas etárias para microrregiões, <45 anos e ≥ 45 anos). A atualização mais recente da *American Cancer Society* sobre o rastreamento do câncer colorretal indica como recomendação qualificada que o mesmo seja iniciado aos 45 anos (WOLF *et al*, 2018).

Os dados de mortalidade foram coletados pelos locais de residência nas mesorregiões e microrregiões já detalhadas anteriormente e definidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BRASIL, 2018).

Foram utilizados os dados de população do censo e projeções intercensitárias até 2012 e para os outros anos (2013-2015) os dados provenientes do estudo de estimativas populacionais por município, idade e sexo, também disponível no DATASUS que permite a divisão por microrregiões de saúde.

Os dados foram coletados por sexo (feminino e masculino) e para as faixas detalhadas e depois agregados para as faixas pretendidas: para microrregiões e mesorregiões de saúde. A divisão por mesorregiões não está disponível no DATASUS, dessa forma, tal divisão foi feita manualmente agregando o grupo de microrregiões que formavam cada conjunto de mesorregiões. A escolha da faixa etária para microrregiões se justifica, pois dessa forma se permite alguma coincidência com a análise feita nas mesorregiões onde a divisão foi feita entre mais jovens (<45 anos), meia idade (45-64 anos) e idosos (acima de 65 anos). Além disso, como o número de óbitos nas

microrregiões é pequeno, optou-se por uma maior agregação de dados utilizando duas faixas etárias para evitar dados excessivamente esparsos.

A divisão por faixas etárias buscava avaliar o comportamento da mortalidade nos mais jovens, podendo, assim, buscar semelhanças ou diferenças entre o comportamento no Estado do Mato Grosso e relatos em outros estudos do aumento de incidência e mortalidade por câncer colorretal nas faixas, até então, ainda não cobertas pelo rastreamento sugerido em países como Estados Unidos da América, Canadá e países da Europa (SIEGEL *et al*, 2018; BRENNER *et al* 2017; PATEL e DE, 2016; AHNEN *et al*, 2014; FARKAS *et al*, 2016).

Quando os dados foram separados por faixas etárias, a população classificada como idade ignorada foi excluída dos cálculos de mortalidade. No cálculo da taxa de mortalidade por causa específica das microrregiões, na divisão por sexo, a população de idade ignorada foi incluída, já que não houve divisão por faixa etária nesse nível de agregação. Todo o trabalho de agregação de casos e população pelas faixas etárias pretendidas foi realizado utilizando a planilha Excel (MICROSOFT, 2013).

Como análise exploratória, foram calculadas as taxas de mortalidade específica (VERMELHO *et al*, 2003, In: Medronho, 2003) para o câncer colorretal para as microrregiões de saúde em homens e mulheres e em ambos os sexos para duas faixas etárias. As microrregiões foram agrupadas em 5 mesorregiões e os casos foram divididos por sexo e três faixas etárias para cálculo da mortalidade. A taxa de mortalidade foi padronizada pelo método direto utilizando a população padrão mundial (DOLL, 1967). Existe uma nova proposta de população padrão mundial, mas a mesma não foi utilizada pois isso dificultaria a comparação com trabalhos mais antigos (AHMAD *et al*, 2001).

Após o cálculo das taxas padronizadas, foi ajustado o modelo de regressão linear simples. Esse modelo é usado para explorar a existência de uma relação linear entre duas variáveis quantitativas, ou seja, busca-se a mudança em uma variável resposta (taxa de mortalidade) correspondente à mudança na variável explicativa (ano). Com isso se ajusta o modelo:

$$y = \alpha + \beta x + \epsilon$$

Onde y é a variável resposta (ou dependente); α é a constante (intercepto); x é a variável explicativa, β é o coeficiente de regressão linear simples (*slope*) e ϵ é o erro, distância que um resultado y em particular se encontra da linha de regressão da população (PAGANO e GAUVREAU, 2004). O coeficiente descreve a diferença estimada na variável resposta (y) se a variável explicativa (x) aumentar uma unidade. O intercepto descreve o resultado médio de y se $x = 0$, ou seja, é o valor esperado da variável resposta (y) quando a variável explicativa (x) é igual a zero ($x = 0$). O intercepto fornece o ajuste da altura da linha de regressão (DIEZ *et al*, 2015).

As condições para a regressão linear são: linearidade que significa que os dados devem mostrar tendência linear; os resíduos, ou seja, as distâncias verticais dos valores observados até a linha de regressão devem ter distribuição normal e variabilidade constante também chamada homocedasticidade; observações devem ser independentes (DIEZ *et al*, 2015).

Como os coeficientes de mortalidade podem apresentar uma distribuição não linear, o modelo que melhor poderia prever os coeficientes seria o modelo exponencial. As taxas anuais foram então log transformadas antes de se traçar a linha de regressão:

$$\ln(y) = \alpha + \beta x + \epsilon$$

Com o modelo log linear é possível calcular o percentual de mudança da mortalidade por ano dado por:

$$\% \Delta = 100 (e^{\beta} - 1)$$

Utilizou-se o pacote estatístico SPSS 15.0 para o cálculo de regressão linear e log linear e para a construção das curvas estimadas. As condições para a realização de modelagem por regressão linear foram testadas (SPSS, Inc, 2006).

4.2 Análise espaço-temporal para mortalidade no Estado do Mato Grosso

Estudo ecológico, retrospectivo de série temporal para avaliação espaço-temporal dos dados de mortalidade.

Como primeiro passo, antes da realização do modelo, foi avaliada a presença de auto correlação espacial computando os resíduos de um modelo log linear de Poisson que incorpora os efeitos dos estratos (sexo e faixa etária e a união de cada sexo a cada faixa etária). Para quantificar a presença de autocorrelação nos resíduos do modelo, utilizou-se a estatística de Moran I (1950) e foi conduzido um teste de permutação para cada ano separadamente. O teste de permutação tem como hipótese nula a de que não existe autocorrelação espacial e hipótese alternativa de que existe autocorrelação espacial (positiva ou negativa). O teste foi conduzido usando a função *moran.mc()* do pacote *spdep* do *software* livre R (BIVAND e PIRAS, 2015). Optou-se pelo teste bilateral e com nível de significância $\alpha = 0,05$.

Foi utilizado o pacote *CARBayesST* (LEE *et al*, 2017) desenvolvido para o *software* livre R (R Core Team, 2015) na modelagem. O pacote *CARBayesST* pode ajustar

modelos espaço-temporais para dados com distribuição binomial, gaussiana ou Poisson. Todos os modelos que podem ser ajustados são hierárquicos bayesianos e todos os casos de inferência são feitos por simulação de Monte Carlo via cadeia de Markov (MCMC). O modelo CAR bayesiano é uma extensão dos modelos generalizados dado por:

$$Y_{k,t} | \mu_{k,t} \sim \text{Bin}(\mu_{k,t} | \mu_{k,t}, \sigma^2) \quad \text{para} \quad k = 1, \dots, K \quad t = 1, \dots, T,$$

$$\mu_{k,t} = X_{k,t} \beta + O_{k,t} + \epsilon_{k,t},$$

$$\epsilon_{k,t} \sim N(\mu_{\epsilon}, \Sigma_{\epsilon})$$

O estudo compreende um conjunto de $k = 1, \dots, K$ unidades de área não sobrepostas, e cada unidade tem dados para $t = 1, \dots, T$ períodos de tempo consecutivos. Os dados são mostrados em uma matriz retangular $K \times T$ com K linhas (unidade espacial) e T colunas (períodos de tempo). Dados de resposta são denotados por $Y = (Y_1, \dots, Y_K)$ onde $Y_k = (Y_{k1}, \dots, Y_{kT})$ denota T colunas de vetores de observações de cada unidade espacial k por cada período t . Em seguida, um vetor de *offsets* conhecidos $O = (O_1, \dots, O_K)$ onde $O_k = (O_{k1}, \dots, O_{kT})$ dado por T colunas de vetores de *offsets* por período t . Por fim, $\epsilon_{k,t} = (\epsilon_{k,t1}, \dots, \epsilon_{k,tT})$ é um vetor de p covariáveis conhecidas por unidade de área k e período de tempo t e pode incluir fatores ou variáveis contínuas e coluna de uns para termo de intercepto (LEE, 2013).

O vetor de parâmetro de regressão é dado por $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ e a *priori* gaussiana multivariada é assumida com média μ_{β} e a matriz diagonal de variância Σ_{β} pode ser escolhida pelo usuário. O termo $\epsilon_{k,t}$ é o componente latente para unidade de área k e período t englobando um ou mais conjuntos de efeitos aleatórios de autocorrelação

espaço-temporal e seu conjunto completo é dado por $\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_n)$, onde

$$y_i = (y_{i1}, \dots, y_{in})$$

Todos os modelos implementados pelo pacote produzem autocorrelação espaço-temporal nos dados de resposta y_i através do efeito latente de θ_i , usando distribuição tipo CAR e extensões espaço-temporais. A correlação espacial é controlada por uma matriz

$\mathbf{W} = (w_{ij})$ não negativa e simétrica que representa a proximidade das unidades. A matriz \mathbf{W} é geralmente binária onde $w_{ij} = 1$ se existe fronteira comum e igual a 0 se não houver fronteira comum (LEE *et al*, 2017).

Um dos desafios de ajustar um modelo Bayesiano usando um *software* é determinar quando as cadeias de Markov convergem, saber quantos resultados devem ser descartados no período de *burn-in* e quantos mais gerar (LEE *et al*, 2017). O período de simulação começa com algum valor de interesse que é definido pelo pesquisador, no caso deste estudo, a distribuição de casos de morte por câncer colorretal. Esse valor especificado pelo pesquisador não deve contribuir para o resultado da distribuição posterior e deve ser descartado, a isso se chama *burn-in* (HAMRA *et al*, 2013). Realizou-se 110.000 iterações com 10.000 de *burn-in*.

A convergência foi avaliada pela visualização de gráficos: gráfico de *trace plot*, que deve flutuar em torno da média e gráfico de autocorrelação onde espera-se ocorra um declínio rápido da curva, e o gráfico de densidade (HAMRA *et al*, 2013).

Em adição a checagem visual o *CARBayesST* apresenta o diagnóstico proposto por Geweke (1992) dado em forma de *Z-score*, em que valores entre (-1,96,1,96) são sugestivos de convergência para um nível de significância de 0.05.

Foram gerados 84 modelos para análise, 4 modelos (CARlinear, CARanova,

CARar, CARlocalised) para cada estrato em microrregiões e mesorregiões,

respectivamente. A seguir, segue uma breve descrição dos modelos utilizados e para que são apropriados:

- A. CARlinear: Estima em separado, mas correlacionado linearmente, a tendência temporal para cada unidade de área. Apropriado quando objetivo for estimar qual área exibiu aumento ou redução linear na resposta através do tempo
- B. CARanova: Decompõe a variação espaço temporal em três componentes: efeito espacial global comum a todo período de tempo, tendência temporal comum a todas as unidades espaciais e um conjunto de interações espaço temporais independentes. Apropriado se objetivo for estimar tendência temporal global e padrão espacial.
- C. CARar: Representa estrutura espaço temporal com processo autorregressivo de primeira ordem multivariado com matriz de precisão espacialmente correlacionada. Apropriado se desejo for estimar a evolução da resposta espacial da área no tempo, sem forçar que seja a mesma em cada período de tempo.
- D. CARlocalised: Extensão do modelo CARar que suaviza seus resultados para identificar *cluster*. Parte do princípio que vizinhos (tempo/espaço) são mais parecidos que não vizinhos. Apropriado quando o objetivo for identificar *cluster* de áreas que exibem elevado (ou reduzido) valor de resposta quando comparado com vizinho geográfico ou temporal.

4.3 Análise da tendência de incidência no Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande

Estudo observacional de série temporal utilizando os dados obtidos do Registro de Câncer de Cuiabá e Várzea Grande.

Para a avaliação de incidência, assim como de sobrevida por câncer colorretal em Cuiabá e Várzea Grande, foram solicitados os dados do banco de dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá - MT. Esse registro foi criado em 1999, mas a coleta de dados foi iniciada em 2000. As informações são coletadas em 26 fontes notificadoras: um hospital especializado, dois hospitais universitários, um hospital geral, oito laboratórios de anatomia patológica, um serviço de hematologia, duas clínicas oncológicas, três serviços de radioterapia e sete serviços de quimioterapia. As declarações de óbito são retiradas do Sistema de Informação sobre Mortalidade (BRASIL, 2016). Em resposta à solicitação, em 10 de abril de 2017, através do ofício nº 027/COVEP/SVS/SES-MT (ANEXO 1) foi recebida a confirmação da possibilidade de utilização do banco após a liberação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora. O projeto foi encaminhado em 11 de abril de 2017 e recebeu aprovação para realização em 04 de maio de 2017 (número do parecer: 2.046.497) (ANEXO 2).

Para o envio/liberação, foram considerados casos todos os pacientes registrados como C18.0-C18.9 para câncer de cólon, C19 para câncer de junção retossigmóide e C20 para câncer de reto segundo a Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão (CID10) (OMS, 1995).

O banco corresponde ao período dos casos diagnosticados entre 2000 e 2009. Inicialmente, apresentava 770 registros. Foi utilizado o *software* R (R Core Team, 2015) com código próprio para a padronização do banco (todas as letras maiúsculas, remoção de acentos, etc.) e busca determinística de duplicidade dos casos, dessa forma foram

encontrados 6 casos que tinham registros duplicados, um deles, inclusive, apresentava três registros, pequenas modificações no nome do paciente, trocas de letras principalmente, mas foram também feitas conferências pelo nome da mãe, data de nascimento e, quando presente, data do óbito. As diferenças eram sutis, mas as semelhanças levaram a crer que se tratava de registros duplicados.

Em dois casos, apesar dos nomes serem iguais, o nome da mãe e data de nascimento eram diferentes, assumidos, então, como casos diferentes.

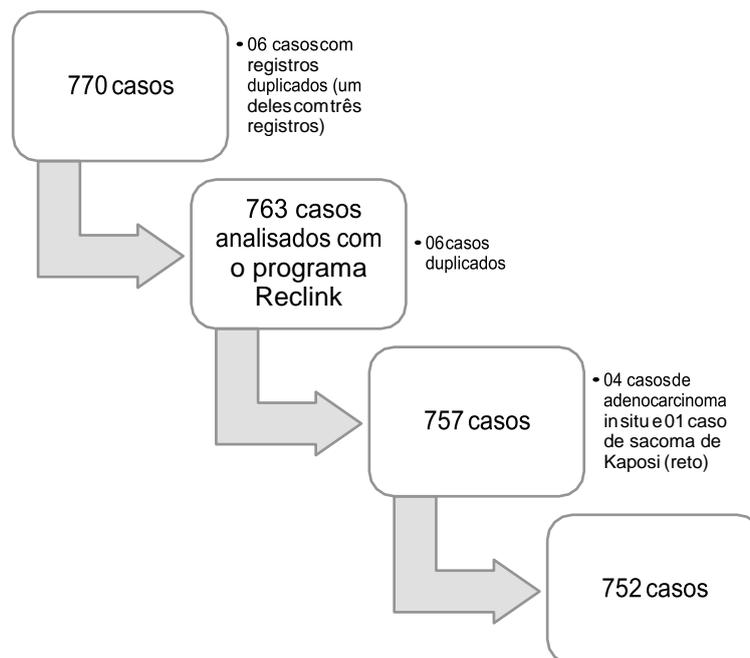
Dessa forma, após essa avaliação inicial, existiam 763 casos (lembrando que dos 6 casos encontrados, um deles tinha três registros), mas também foi realizada, através do *software* Reclink (RECLINK III, 2007), a busca de duplicidade probabilística. Utilizando o banco de dados completo, foram encontrados 12 casos de duplicidade. Dos 12 casos, 4 haviam sido identificados pela busca determinística feita com o auxílio do R, 2 eram da mesma pessoa e 2 de pessoas diferentes quando outros dados como nome da mãe, data de nascimento e óbito eram verificados. Dos 8 casos restantes, 6 casos eram realmente duplicados, pois apresentavam outras características como nome da mãe, data de nascimento ou endereço iguais.

Portanto, a partir da busca de duplicidade com o Reclink outros 6 casos identificados como duplicados foram excluídos, restando, portanto, 757 casos.

Foram excluídos 4 casos classificados com CID D01.0, ou seja, casos de adenocarcinoma *in situ* e 1 caso tinha como CID de diagnóstico C46.7, sarcoma de Kaposi. Toda a análise foi baseada em casos de tumor invasivo, já que análises de sobrevida em estudos como do grupo CONCORD (ALLEMANI *et al*, 2018) excluem os tumores *in situ*; mesmo tratando-se ainda da análise de incidência, optou-se pela exclusão desses casos. O caso de Sarcoma de Kaposi foi excluído porque sua fisiopatologia está

relacionada a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Portanto, para a análise final de incidência tivemos 752 casos (Figura 4).

Figura 4 – Sumário Esquemático (busca determinística no *software* R e busca probabilística pelo *software* Reclink) dos casos avaliados:



Fonte: Dados da pesquisa

Para a análise de incidência, os dados com idade ignorada foram mantidos para o cálculo total e excluídos no cálculo por faixa etária.

As taxas brutas foram calculadas dividindo o número de casos diagnosticados em determinado ano pela população sob risco naquele determinado ano x 100.000

(NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018). Posteriormente, as taxas foram padronizadas pela população padrão mundial (DOLL e COOK, 1967).

A taxa de incidência foi calculada para cada ano, sexos e faixas etárias. Utilizamos as mesmas faixas já definidas nos estudos de mortalidade para as mesorregiões (<45 anos, 45-64 anos e ≥ 65 anos).

Em relação aos municípios, por tratar-se de dados do registro de câncer de Cuiabá e Várzea Grande, também foram realizados os cálculos para o total do grupo e para os municípios em separado.

4.4 Análise da tendência de mortalidade nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande

Os dados do SIM foram utilizados para cálculo de mortalidade por câncer colorretal dos municípios de Cuiabá e Várzea Grande (DATASUS). O cálculo foi feito para os municípios em conjunto e em separado, para o total dos casos e para as faixas utilizadas anteriormente (<45 anos, 46 a 64 anos, ≥ 65 anos), para o período de 1996-2015. A metodologia foi a mesma utilizada no cálculo da mortalidade para Estado do Mato Grosso.

4.5 Análise de sobrevida no Registro de Câncer de Cuiabá e Várzea Grande

Foi avaliada a sobrevida na coorte retrospectiva de pacientes do RCBP de Cuiabá e Várzea Grande diagnosticados com câncer colorretal no período de 2000 a 2009.

Para o cálculo de sobrevida, os dados foram confrontados com os dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) identificados; para isso foi obtida a liberação dos dados do banco identificado. O item 6.3 do Manual de Rotinas e

Procedimentos para Registro de Câncer de Base Populacional prevê a liberação dos dados para pesquisa desde que não haja quaisquer malefícios aos pacientes (BRASIL, 2012).

Os dados para Cuiabá e Várzea Grande foram obtidos do Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande, tendo sido disponibilizadas todas as variáveis coletadas.

Foram incluídos todos os pacientes diagnosticados com câncer de cólon, câncer de junção retossigmóide ou câncer de reto no período do estudo, de 2000 a 2009.

Na análise de sobrevida, a variável resposta é o tempo até a ocorrência do evento. O tempo foi considerado até falha ou censura. No estudo foi considerado FALHA o óbito por câncer colorretal. Foram considerados como CENSURA o óbito por outra causa, a não ocorrência do evento até o fim do período de seguimento ou a perda de seguimento (COLOSIMO e GIOLO, 2006). O tempo inicial/início da observação foi a data do diagnóstico e o período de seguimento de 5 anos.

O seguimento dos casos foi realizado de forma passiva, ou seja, confrontando-se os casos identificados no RCBP com os óbitos do Serviço de Informação de Mortalidade (SIM) identificado com os mesmos programas utilizados para a conferência dos dados de incidência (script em R e ReclinK) (R Core Team, 2015; RECLINK III, 2007), o objetivo foi a busca de possíveis atualizações sobre o óbito antes do cálculo da sobrevida.

Todos os resultados no estudo de sobrevida devem ser considerados na análise final, mesmo os censurados, pois mesmo essas observações fornecem informações sobre o tempo de vida, de outra forma podem-se encontrar conclusões viciadas. A presença de censura é a principal característica dos dados de estudo de sobrevida (COLOSIMO e GIOLO, 2006).

No estudo de sobrevida, foram considerados os dados do *International Cancer Survival Standard* (ICSS) onde o câncer colorretal está no do grupo 1, ou seja, tumores onde a incidência aumenta com a idade com as respectivas tabelas de peso para as faixas 15-44 anos, 45-54 anos, 55-64 anos, 65-74 anos, ≥ 75 anos. O estudo define, ainda, que o peso atribuído para a faixa 15-44 anos, pode ser atribuído para faixa 0-44 anos de forma segura (CORAZZIARI *et al*, 2004). Dessa forma, para posterior padronização, adotou-se no estudo de sobrevida o uso de cinco faixas etárias.

No arquivo original, ainda com 770 casos, havia 427 pacientes com data de óbito registrado, entre eles óbitos classificados como CÂNCER, NÃO CÂNCER e SEM INFORMAÇÃO. Após o cruzamento com os dados do SIM, dos 752 casos existentes após as exclusões foram encontrados 497 óbitos. A primeira conferência foi feita de forma determinística com o auxílio de código desenvolvido no ambiente R e, posteriormente, de forma probabilística com o programa Reclink.

Foi utilizado o SIM para definir quais foram as causas básicas. No banco original, sete casos eram classificados quanto ao óbito como SEM INFORMAÇÃO, mas após a conferência, somente um caso permaneceu dessa forma, ele aparece como óbito no arquivo original, com data de óbito, mas não foi encontrado no SIM.

Sempre que o paciente teve seu óbito registrado e a causa básica era câncer, independentemente da localização do tumor primário (determinado ou não), o mesmo era classificado como óbito por câncer no RCBP.

No estudo, através da conferência com os dados do SIM, foi possível identificar a causa básica do óbito e a correta classificação, importante em alguns modelos propostos.

Para o estudo de sobrevida, foram utilizados os pacotes *tidyverse*, *readxl*, *lubridate*, *survival*, *survminer*, *cowplot*, *dplyr*, *strigr*, *forcats*, *readr*, *readODS*, e *relsurv* do *software* livre R (R Core Team, 2015).

4.5.1 Função de sobrevida causa específica

Foi utilizado para a função de sobrevida causa específica, o modelo de Kaplan–Meier na construção das curvas, estimador não paramétrico mais utilizado em análise de sobrevida (COLOSIMO e GIOLO, 2006). Esse estimador trouxe a solução para o problema da estimação da sobrevida no cenário onde existe censura. Utiliza o conceito de independência de eventos e de probabilidade condicional para desdobrar a condição de sobreviver até o tempo t em uma sequência de elementos independentes que caracterizam a sobrevivência. Em cada intervalo anterior a t , a probabilidade é condicional aos que ainda estão em risco (CARVALHO *et al*, 2011).

Para a comparação das curvas de sobrevida nas variáveis de estratificação, é preciso formular um teste de hipótese no qual é testado se a incidência de eventos é semelhante nos estratos. A hipótese a ser testada se refere a todo o tempo de observação e não a trechos da curva (CARVALHO *et al*, 2011).

Foi usado o Teste Peto, modificação do teste log-rank, que fornece maior peso ao início da curva, o que se justifica, pois os tempos iniciais concentram a maior parte dos dados. A inclusão de covariáveis para estimação de Kaplan–Meier foi utilizada para a comparação e testar igualdade das curvas, mas, para estimar o efeito das covariáveis, foi utilizado o modelo de Cox (CARVALHO *et al*, 2011).

O modelo de Cox tem como suposição básica de que os riscos são proporcionais, os métodos para testar a adequação do modelo baseiam-se essencialmente na avaliação

dos resíduos. Foi utilizado o resíduo de Schoenfeld para definir se o efeito de uma covariável seria sempre o mesmo durante todo o tempo de observação (CARVALHO *et al*, 2011).

Optou-se pelo cálculo da sobrevida agrupada em três blocos, mas em todos eles os casos que foram identificados somente através do registro de verificação de óbitos (61 casos no arquivo original, mas, desses, um estava entre os casos repetidos e na verdade apresentava fonte notificadora que não o Serviço de Verificação de Óbitos, portanto 60 casos), não foram incluídos (BUSTAMANTE-TEIXEIRA *et al*, 2002). Os blocos foram:

Status 1: falha o óbito por CÂNCER e censura o NÃO CÂNCER como estão classificados originalmente no registro do RCBP;

Status 2: falha somente os óbitos pelos CIDs de interesse, no caso C18, C19 e C20 e censura qualquer outra causa de óbito;

Status 3: falha os óbitos por C18, C19 e C20 e além disso aqueles classificados de forma indeterminada mas relacionadas a tubo digestivo, metástase/secundária ou neoplasia de sítio não especificado, ou seja, os que corresponderam aos CIDs C26.0 (neoplasia maligna de outros órgãos digestivos mal definidos); C26.9 (neoplasia de locais mal definidos do sistema digestivo); C76.2 (neoplasia maligna de outros locais e mal definidos, abdome); C76.3 (neoplasia maligna de outros locais e mal definidos, pelve); C78 (neoplasia maligna secundária de órgãos respiratórios e digestivos); C79 (neoplasia maligna secundária de outros órgãos e órgãos não especificados) e C80 (neoplasia maligna de sítio não especificado); já as censuras são os óbitos por todas as outras causas.

Mesmo optando pela análise exploratória de três formas distintas, considerando que o objetivo do estudo foi avaliar a sobrevida por câncer colorretal, optou-se por

apresentar na sobrevida causa específica os resultados obtidos no Status 2, onde a falha considera somente os CID-10 C18-20.

4.5.2 Sobrevida relativa/*Net survival*

Muitos registros de câncer obtêm do certificado do óbito a causa de morte; para lidar com distorções/erros que poderia ocorrer no preenchimento foi desenvolvido o conceito de sobrevida relativa. No método, as mortes por outras causas não seriam consideradas como censura, como nos moldes habituais de cálculo de sobrevida, pois a sobrevida relativa seria uma razão da sobrevida observada na coorte de pacientes com câncer e a sobrevida esperada para um grupo comparável, mas sem a doença (CHO *et al*, 2011).

Na sobrevida relativa, os óbitos observados são comparados com as tábuas de vida da população para:

(a) comparar a sobrevida observada com o grupo livre de doença que tenha as mesmas características demográficas, também chamada de razão de sobrevida relativa ($S_r(t)$) e calculada através da razão entre a sobrevida observada ($S_o(t)$) e sobrevida esperada da população ($S_p(t)$);

$$S_r(t) = \frac{S_o(t)}{S_p(t)}$$

(b) estimar uma situação hipotética em que a doença em estudo seria a única causa possível de óbito, chamada *net survival* (PERME *et al*, 2012).

Os três métodos que usualmente eram utilizados no cálculo de sobrevida relativa: Ederer I, Ederer II e Hakulinen diferiam, na forma em relação ao tempo em que os indivíduos comparáveis eram considerados sob risco para o cálculo da sobrevida

esperada. Na prática, o esperado era que esses métodos fornecessem resultados similares de sobrevida relativa, exceto para alguns tipos de câncer que podem ser diagnosticados em uma ampla faixa etária (CHO *et al*, 2011).

Na estimação da *net survival*, o risco observado é decomposto no risco pela doença e no risco por outras causas. Essa decomposição é possível quando os tempos para o óbito pela doença e qualquer outra causa são condições independentes. Assume-se que o risco da morte por outras causas é dado pelo risco de mortalidade da população e que a presença da doença torna o risco de óbito maior do que aquele observado na população. Dessa forma temos que:

$$S_{net}(t) = S_{pop}(t) \times S_{disease}(t)$$

A função de sobrevida derivada do excesso de risco é a *net survival*, estimador importante na comparação de populações já que é independente da mortalidade populacional (PERME *et al*, 2012). O estudo utilizará o estimador proposto por Pohar-Perme e colaboradores (PERME *et al*, 2009). Essa forma de abordagem é a utilizada pelo grupo CONCORD nas publicações mais recentes (ALLEMANI *et al*, 2015; ALLEMANI *et al*, 2018). Esse estimador, diferente dos outros métodos utilizados para a sobrevida relativa, fornece um estimador sem viés se a censura for não informativa na sobrevida observada e o cálculo de sobrevida utilizar tempo contínuo. A censura é não informativa quando os participantes que deixaram o estudo o fizeram por razões não relacionadas ao estudo (SEPPÄ *et al*, 2015). Foi assumido para a análise de sobrevida que os dados possuíam censura não informativa.

A tábua de vida utilizada para a população foi a construída pelo grupo CONCORD (DI CARLO *et al*, 2018) e obtida do grupo após registro para obtenção e utilização. O grupo utilizou a metodologia de interpolação linear (RACHET *et al*, 2015). Estão

disponíveis as tábuas de vida para o sexo feminino no período de 1995 a 2014, mas, para o sexo masculino, estão disponíveis somente de 1995 a 1999; com isso, para os homens, optou-se pelo uso da tábua de vida da cidade de Goiânia que dispõe de todo o período (DI CARLO *et al*, 2018). Optou-se pela cidade de Goiânia por sua localização na região Centro Oeste.

Um estudo comparou o impacto da utilização de tábuas de vida regionais e nacionais no estudo da sobrevida relativa por câncer nos Estados Unidos da América e observou que a diferença global tende a ser pequena, mas algumas podem ser maiores principalmente nos pacientes com mais de 85 anos. Os autores ressaltam que seria importante a construção de tábuas de vida que descrevessem melhor as minorias étnicas, população idosa e outros subgrupos socioeconômicos, geográficos e regionais (STROUP *et al*, 2014). Baseado nesse estudo, acreditou-se que mesmo que os resultados possam ser diferentes dos que seriam fornecidos pelo uso de tábuas de vida de Cuiabá para os homens, os resultados encontrados não seriam inválidos.

O pacote do *software* R, *relsurv*, além de possibilitar a estimação de sobrevida relativa e *net survival* (função *rs.surv*) com a mudança de um argumento (*method*), apresenta a função para estimar a probabilidade bruta de morte (*cmp.rel*) pela doença em questão ($\hat{Q}_d(t)$) e morte por outras causas ($\hat{Q}_p(t)$). A integral sob a curva de probabilidade até dado tempo pode ser interpretada como o número de anos perdidos pela causa de interesse ou outras causas. Esse resultado é fornecido automaticamente como área de τ (tau), calculada até o tempo do fim da observação, neste caso cinco anos.

5 Resultados

5.1 Análise de tendência de mortalidade no Estado do Mato Grosso

No período de 1996 a 2015, no Estado do Mato Grosso, houve 875 óbitos por câncer colorretal em homens e 817 em mulheres. Esses casos, que tinham como causa básica os CID-10 C18, C19 e C20, foram avaliados no estudo.

A Tabela 1 mostra de forma ilustrativa a frequência absoluta e relativa dos casos por sexo e faixa etária.

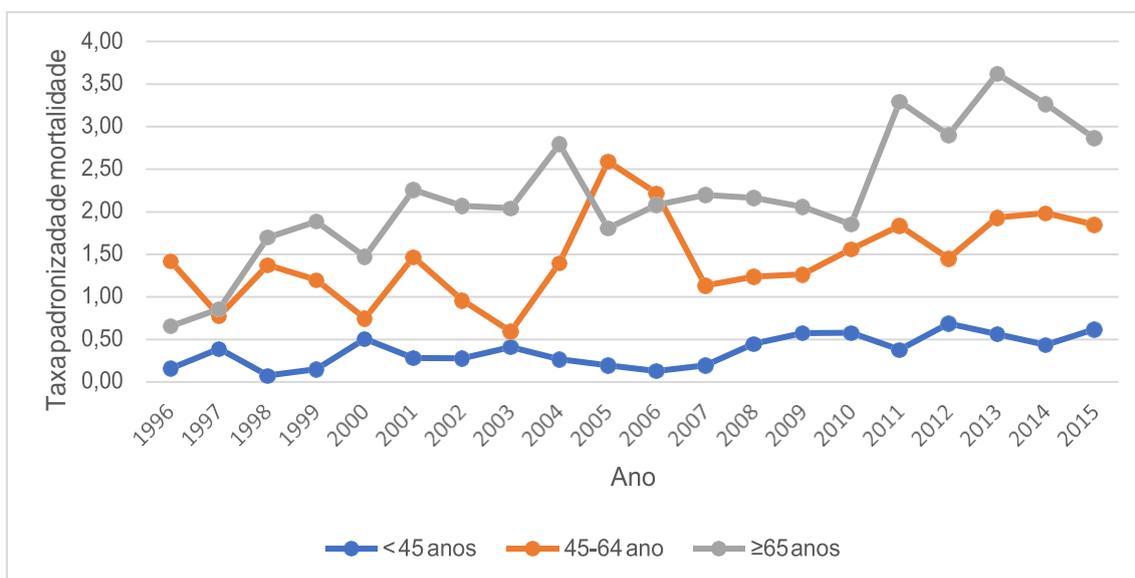
Tabela 1 – Distribuição absoluta e relativa do número de casos por sexo e faixa etária da mortalidade por câncer colorretal no Estado do Mato Grosso, período 1996-2015.

	Número absoluto			Número relativo (%)		
	<45 anos	45-64 anos	≥65 anos	<45 anos	45-64 anos	≥65 anos
Homens	108	340	427	12,34	38,86	48,80
Mulheres	111	317	389	12,59	38,80	47,61
Total	219	657	816	12,94	38,83	48,23

Fonte: Dados da pesquisa obtidos do SIM

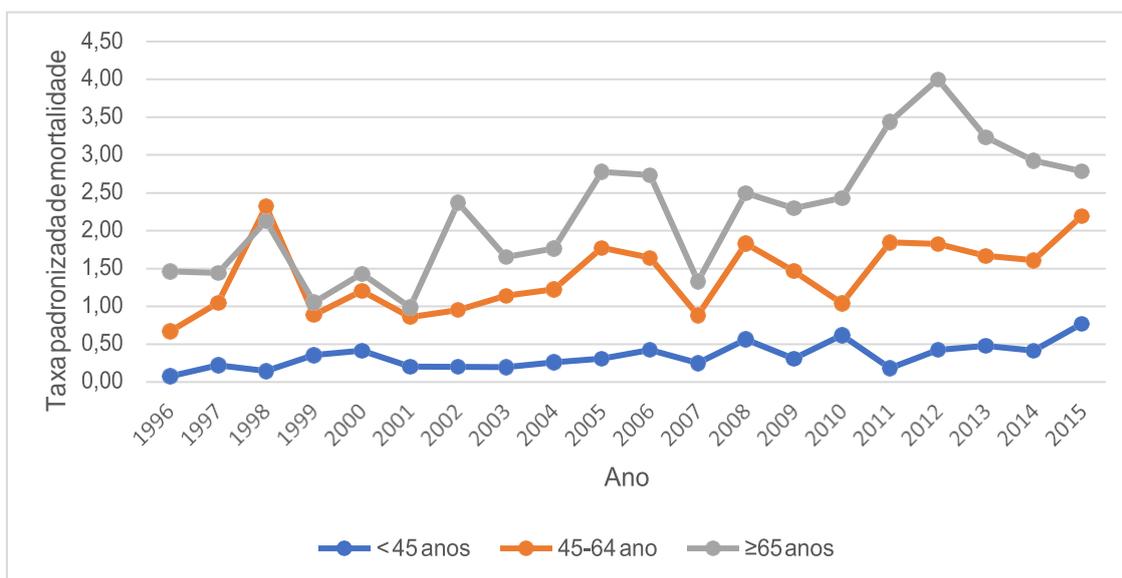
As Figura 5 e 6 mostram as taxas padronizadas de mortalidade para sexo feminino e masculino respectivamente, antes da log transformação e a realização do modelo de regressão.

Figura 5 – Taxa de mortalidade padronizada para o câncer colorretal, sexo feminino, em três faixas etárias, estado do Mato Grosso, período de 1996-2015.



Fonte: dados da pesquisa

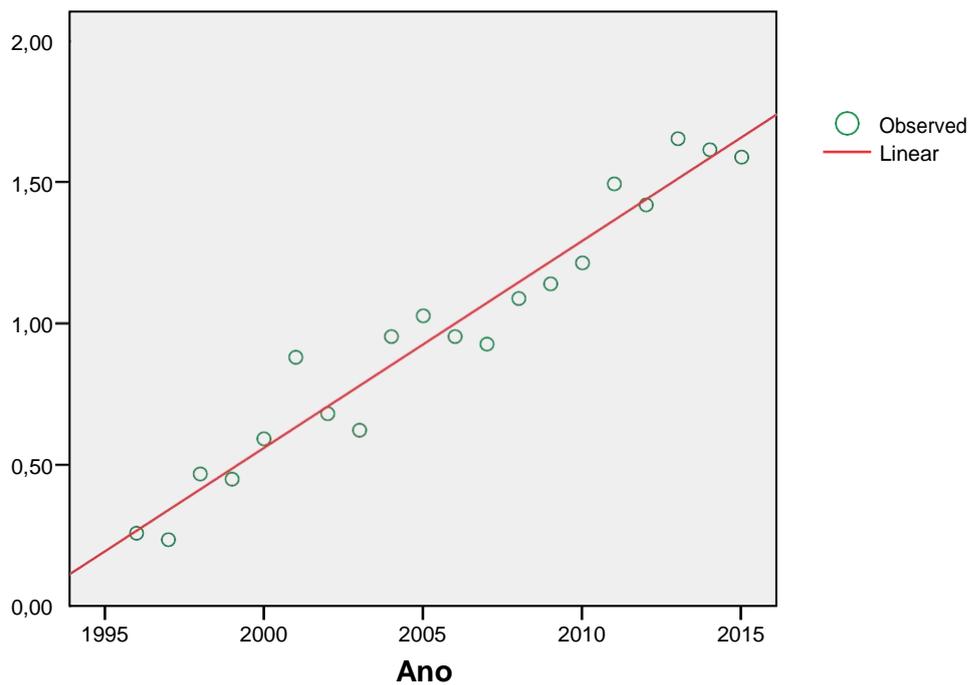
Figura 6 – Taxa de mortalidade padronizada para o câncer colorretal, sexo masculino, em três faixas etárias, estado do Mato Grosso, período de 1996-2015.



Fonte: dados da pesquisa

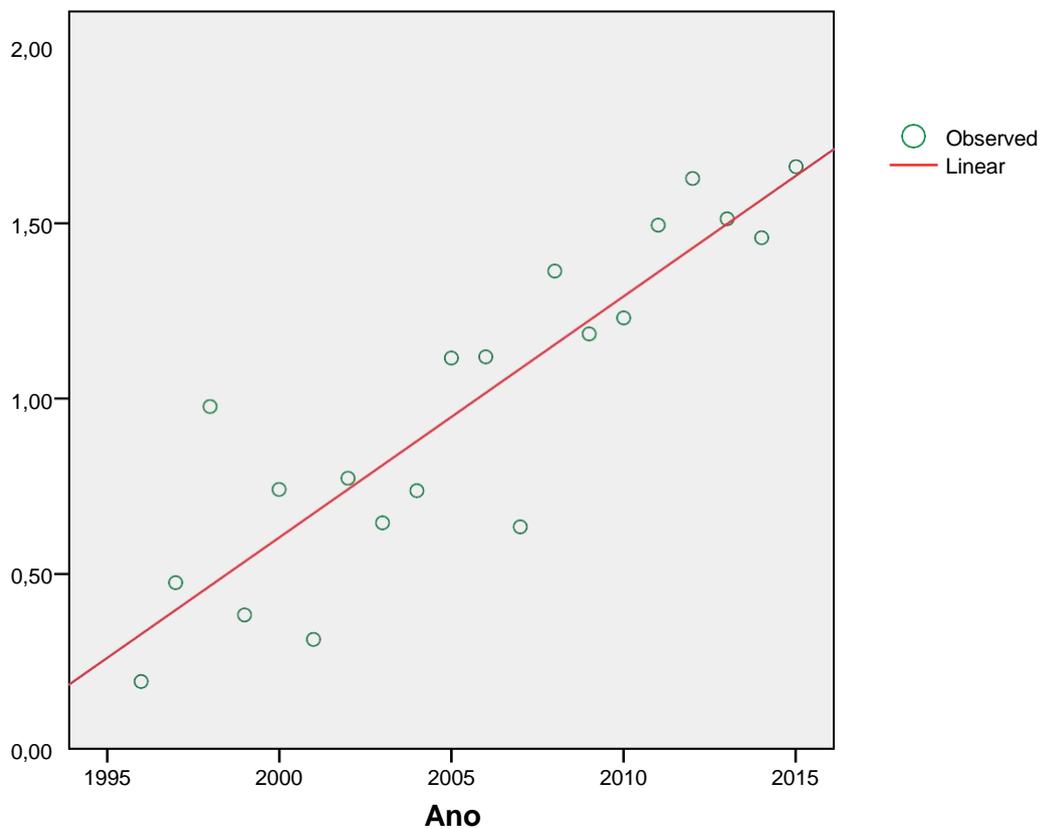
A regressão linear realizada com os dados log transformados para todo o estado mostrou aumento das taxas nas três faixas etárias em ambos os sexos ($p < 0,05$). As curvas estimadas para o total de casos nos sexos feminino e masculino estão mostradas nas figuras a seguir:

Figura 7 – Regressão linear (taxas log transformadas) da mortalidade por câncer colorretal, estado do Mato Grosso, sexo feminino, período 1996-2015:



Fonte: dados da pesquisa

Figura 8 – Regressão linear (taxas log transformadas) da mortalidade por câncer colorretal, estado do Mato Grosso, sexo masculino, período 1996-2015



Fonte: dados da pesquisa

Foi utilizado o valor estimado para o coeficiente β não padronizado para o cálculo do percentual de mudança no período do estudo. Os dados para o Estado são mostrados na Tabela 2, que identifica maior crescimento da mortalidade na faixa <45 anos para homens e mulheres.

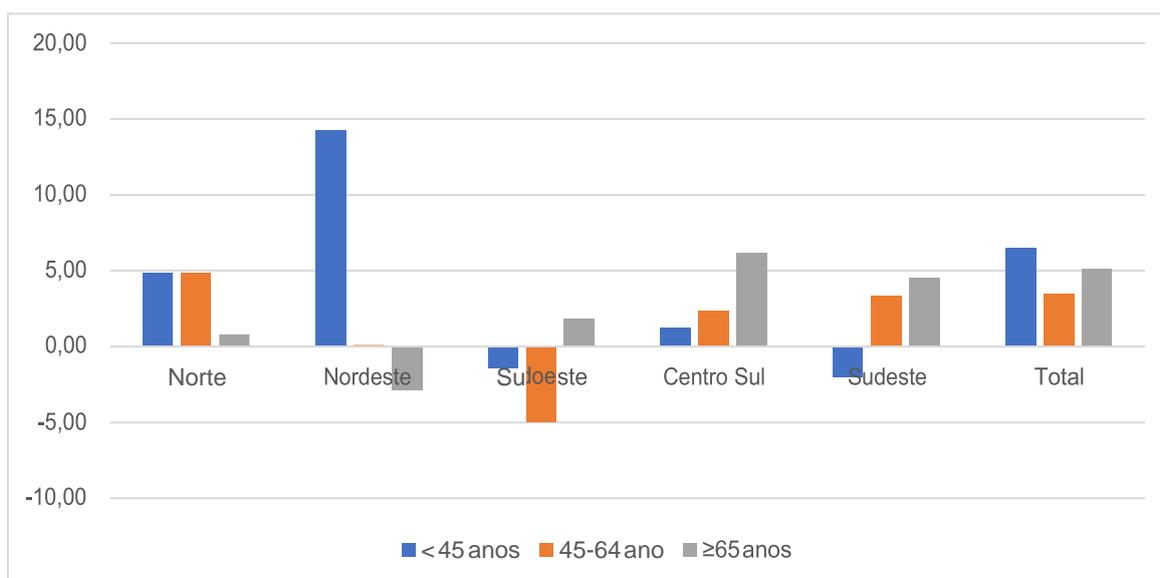
Tabela 2 – Percentual de mudança da mortalidade por câncer colorretal no Estado do Mato Grosso no período de 1996-2015

	Homens (% mudança)	Mulheres (% mudança)
<45 anos	6,5 (p=0,001)	6,61 (p=0,004)
45-64 anos	3,46 (p=0,009)	3,36 (p=0,019)
≥65 anos	5,13 (p=0,000)	5,76 (p=0,000)
Total	7,14 (p=0,000)	7,57 (p=0,000)

Fonte: dados da pesquisa

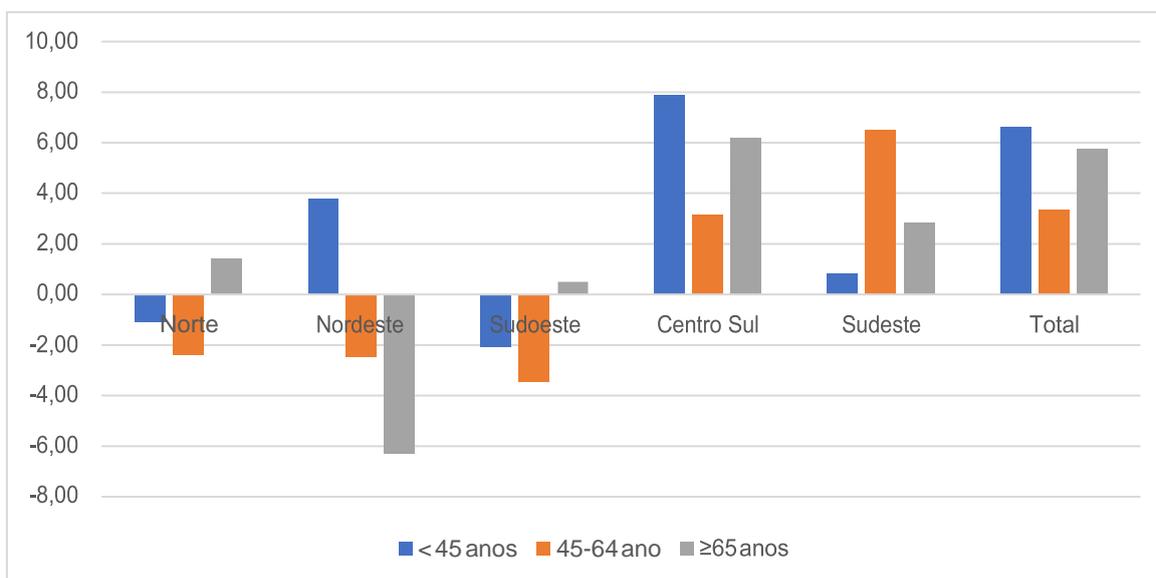
Quando verificados os dados nas cinco mesorregiões, identificam-se diferentes comportamentos. Os gráficos abaixo mostram que para o Estado de Mato Grosso, como um todo, temos aumento da mortalidade nas três faixas etárias e nos dois sexos, mas, em algumas mesorregiões, houve redução da mortalidade. A Figura 9 mostra o comportamento nos homens e a Figura 10, nas mulheres.

Figura 9 – Percentual de mudança da mortalidade por câncer colorretal em homens nas mesorregiões do estado do Mato Grosso no período de 1996-2015



Fonte: dados da pesquisa

Figura 10 – Percentual de mudança da mortalidade por câncer colorretal em mulheres nas mesorregiões do estado do Mato Grosso no período de 1996-2015



Fonte: dados da pesquisa

As 22 microrregiões do Estado também foram avaliadas, mas, como em algumas microrregiões houve um número muito pequeno de óbitos, foi avaliada a taxa de mortalidade causa específica e taxa de mortalidade padronizada com a divisão por apenas duas faixas etárias (<45 anos e ≥ 45 anos).

Utilizando a taxa de mortalidade causa específica, a regressão linear mostrou tendência de queda para a microrregião do Alto Paraguai para homens e, para as microrregiões Colíder e Arinos, para mulheres; nas outras microrregiões, houve elevação para ambos os sexos.

As taxas de mortalidade padronizadas mostraram tendência de aumento para homens até 45 anos em Sinop, Médio Araguaia, Cuiabá, Alto Pantanal, Primavera Leste. Para homens na faixa etária ≥ 45 anos, a tendência de aumento ocorreu em Alto Teles Pires, Cuiabá, Alto Pantanal, Tesouro, Rondonópolis e Alto Araguaia. Entretanto, o

aumento somente foi significativo para homens ≥ 45 anos na microrregião de Cuiabá ($p < 0,05$).

Por outro lado, houve redução significativa na mortalidade para homens < 45 anos em Rosário Oeste e ≥ 45 anos em Colíder e Tangará da Serra.

Nas mulheres até 45 anos, a tendência de aumento foi vista em Sinop, Norte Araguaia, Tangará de Serra, Jauru, Cuiabá e Rondonópolis. Já na faixa etária de ≥ 45 anos, a tendência de aumento foi evidenciada em Alto Guaporé, Cuiabá, Alto Pantanal e Rondonópolis. O aumento da mortalidade, entretanto, somente foi significativo ($p < 0,05$) em Cuiabá nas duas faixas etárias. A redução da mortalidade mostrou-se significativa na faixa < 45 anos em Alto Teles Pires e ≥ 45 anos em Colíder, Rosário Oeste e Primavera Leste.

Essas observações são baseadas na construção da tendência por regressão linear log transformadas feita para cada sexo e faixa etária em estudo, mas, em diversos anos, não havia óbitos registrados. Quando a tendência foi feita baseada somente na observação de dois anos, o F e significância não puderam ser calculados.

5.2 Análise espaço-temporal para a mortalidade no estado do Mato Grosso

Inicialmente foi calculada a estatística de Moran em que, para alguns anos, observamos significância para o índice calculado (APÊNDICE 2), o que nos permite afirmar que a hipótese alternativa será considerada, ou seja, existe a correlação espacial no período estudado ao nível de significância de 0,05.

Para o modelo espaço-temporal, novamente foi usada a taxa de mortalidade causa específica, e a taxa de mortalidade padronizada por duas faixas etárias (<45 anos e ≥ 45 anos) nas microrregiões e três faixas etárias nas mesorregiões.

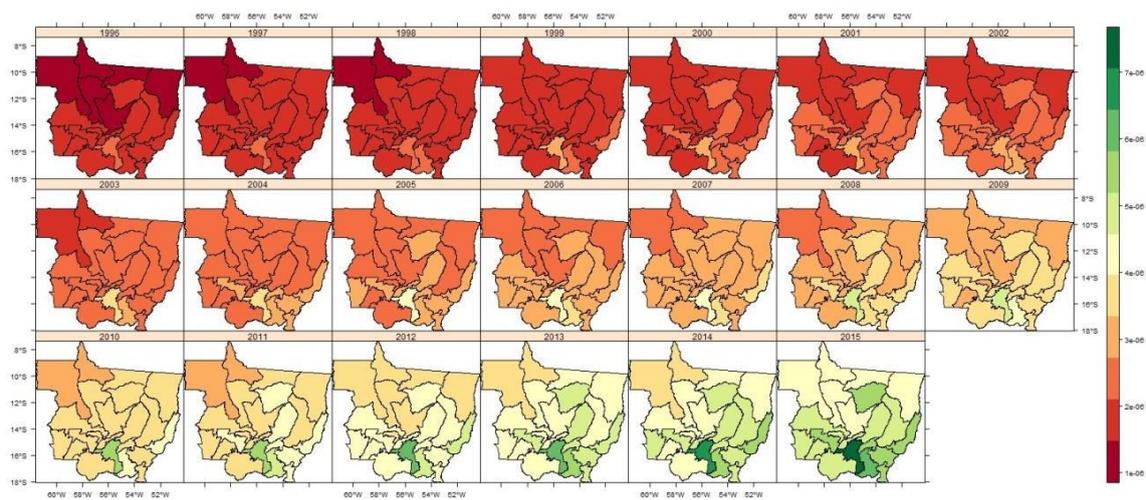
Iniciou-se, então, a realização da estimação dos modelos espaço-temporais para melhor compreender a estrutura de correlação existente. Foram gerados 84 modelos, para mesorregiões e microrregiões. Os resultados valorizados foram os dados de microrregiões, pois dessa forma seria possível tentar individualizar/identificar áreas menores onde pode ser observada autocorrelação espaço-temporal.

Dos quatro modelos ajustados (CARlinear, CARar, CARanova e CARlocalised), os que apresentaram melhor ajuste foram o CARlinear e CARar. O modelo CARanova, não apresentou convergência em algumas covariáveis. O modelo CARlocalised se destina a encontrar um *cluster* na região estudada; entretanto, no Estado do Mato Grosso, temos uma concentração muito grande de casos nas microrregiões de Cuiabá e Rondonópolis, o que pode ter contribuído para que o modelo não tenha apresentado bom ajuste. Para o total de casos e em todas as covariáveis, o resultado foi sempre de um grupo único.

Os modelos CARlinear e CARar apresentam convergência quando consideramos todas as covariáveis e os sexos. Quando consideramos faixas etárias e a adição de cada faixa a cada sexo, podemos encontrar um dos parâmetros do modelo fora do valor significativo para a estatística Geweke, mesmo assim, visualmente não há evidência contra a convergência com as covariáveis analisadas. Para os dois modelos nas diversas covariáveis, o gráfico de autocorrelação de intercepto e o traçado de intercepto tem curva com melhor comportamento no modelo CARlinear. Pode se notar, ainda, a respeito dos gráficos, que existe maior suavidade na redução do gráfico de autocorrelação de intercepto quando avaliamos cada uma das covariáveis de sexo (masculino e feminino)

com a faixa etária de <45 anos. De forma ilustrativa, disponibilizamos os gráficos dos modelos CARlinear e CARar considerando todas as covariáveis (APÊNDICES 3 e 4).

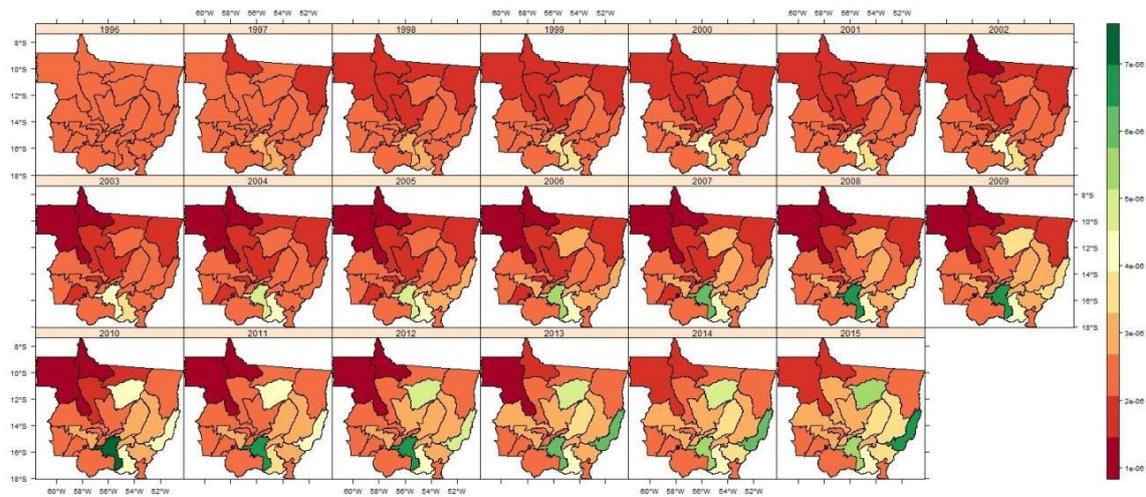
Figura 11 – Modelo de tendência espaço-temporal CARlinear para homens com < 45 anos.



Fonte: dados da pesquisa

Considerando os mapas temáticos de tendência espaço-temporal de mortalidade para homens com <45 anos pelo modelo CARlinear (Figura 11), foi possível identificar aumento gradual da mortalidade no estado, mas este foi mais importante nas microrregiões de Cuiabá e Rondonópolis. Entre as microrregiões que compõem a mesorregião Norte, houve maior aumento da mortalidade para Sinop e Paranatinga.

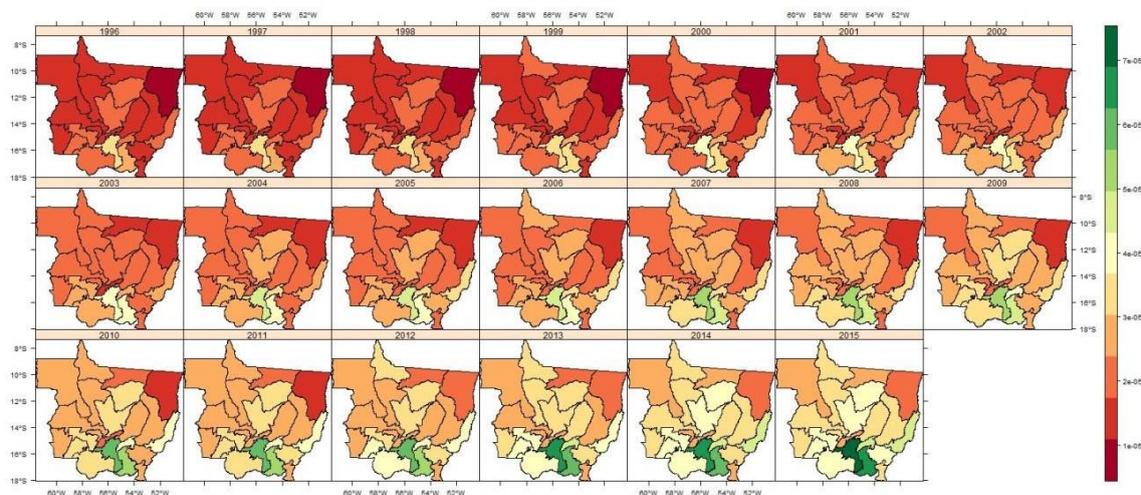
Figura 12 – Modelo de tendência espaço-temporal CARar para homens <45 anos



Fonte: dados da pesquisa

Para o modelo CARar para tendência espaço-temporal de mortalidade para homens com <45 anos (Figura 12), foi evidenciada redução da mortalidade nas microrregiões de Aripuanã e principalmente Alta Floresta, regiões onde o modelo anterior mostra menor crescimento. Sinop e Cuiabá mantém o perfil de aumento mais acentuado de mortalidade ao longo do período e Médio Araguaia aparece com aumento de mortalidade principalmente a partir de 2012.

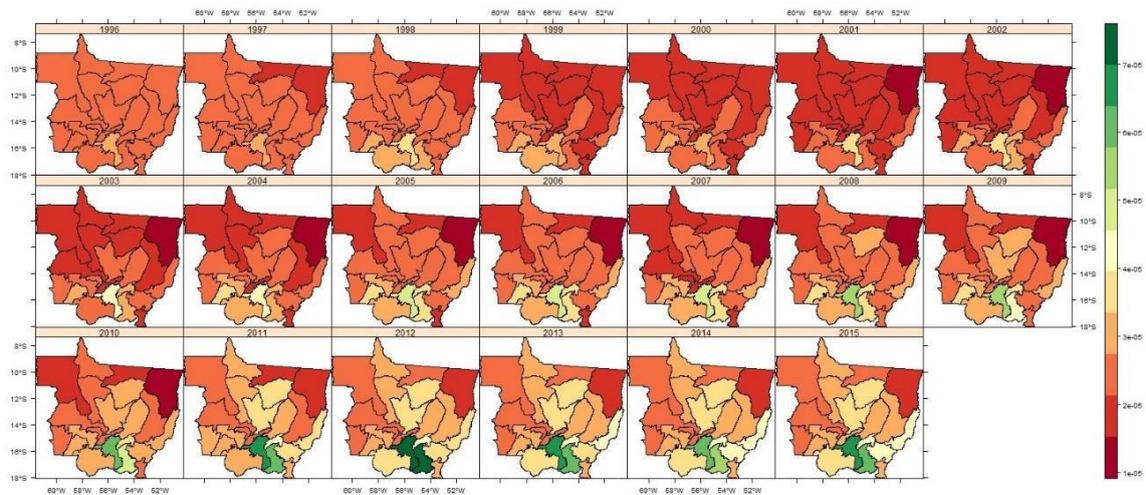
Figura 13 – Modelo de tendência espaço-temporal CARlinear para homens ≥ 45 anos



Fonte: dados da pesquisa

Entre homens, na faixa etária ≥ 45 anos, pelo modelo CARlinear, também houve aumento da mortalidade em todas as microrregiões com maior mortalidade para as microrregiões de Cuiabá, Rondonópolis e Médio Araguaia (Figura 13). Apesar de mostrar aumento, o mesmo pareceu menos acentuado na região do Norte Araguaia.

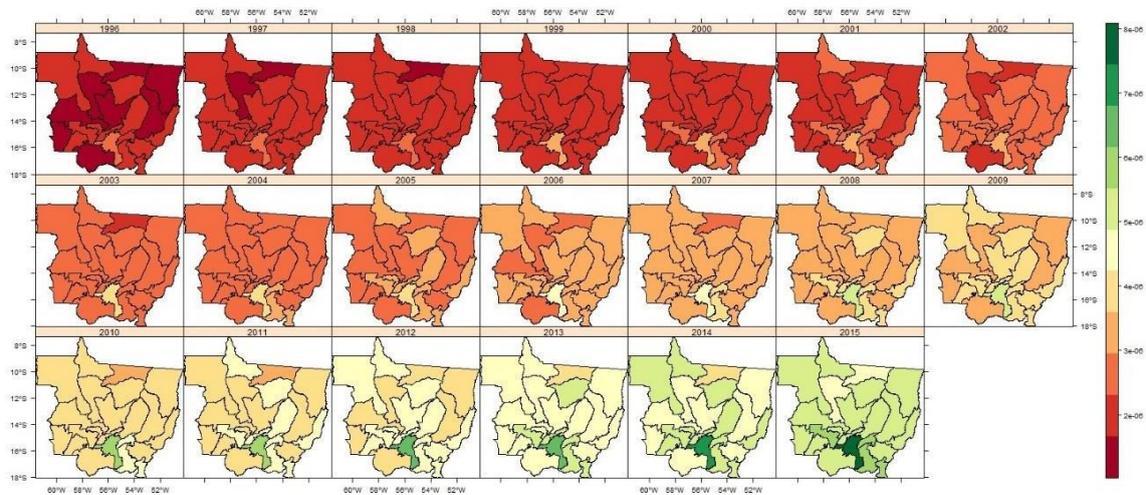
Figura 14 – Modelo de tendência espaço-temporal CARar para homens ≥ 45 anos



Fonte: dados da pesquisa

No modelo CARar para tendência espaço-temporal de mortalidade para homens com mais de 45 anos (Figura 14), também há aumento da mortalidade, mas, aparentemente, menos acentuado que no modelo anterior. Destaca-se que, em Norte Araguaia, no modelo anterior, apareceu redução menos acentuada; no modelo em questão, aparece redução pouco pronunciada da mortalidade.

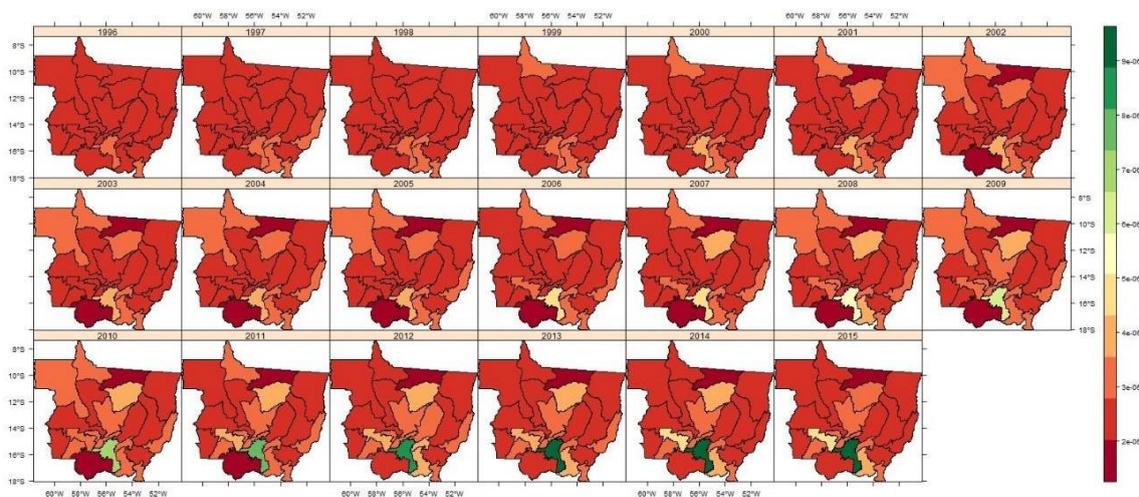
Figura 15 – Modelo de tendência espaço-temporal CARlinear para mulheres <45 anos



Fonte: dados da pesquisa

O modelo CARlinear de tendência de mortalidade espaço-temporal para mulheres com faixa etária <45 anos (Figura 15) evidenciou aumento global da mortalidade, mais acentuado em Cuiabá e menos evidente em Arinos e Colíder.

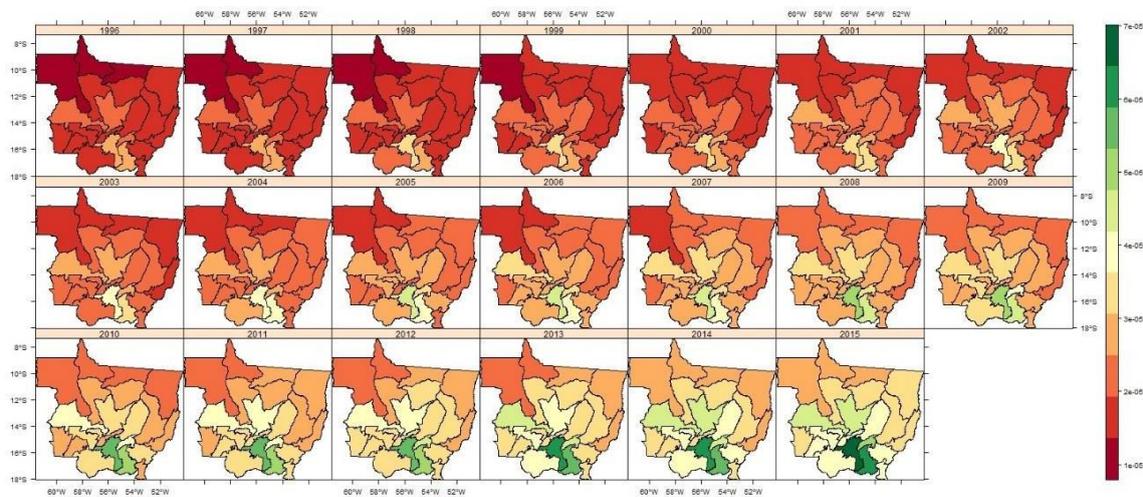
Figura 16 – Modelo de tendência espaço-temporal CARar para mulheres <45 anos



Fonte: dados da pesquisa

O modelo CARar de tendência de mortalidade espaço-temporal para mulheres com menos de 45 anos (Figura 16) mostrou aumento bem mais discreto da mortalidade na maioria das microrregiões com exceção para Cuiabá, Rondonópolis e Tangará da Serra, mortalidade mais acentuada. A região de Colíder, que teve aumento menos acentuado no modelo CARlinear, mostrou aparente redução de mortalidade neste modelo.

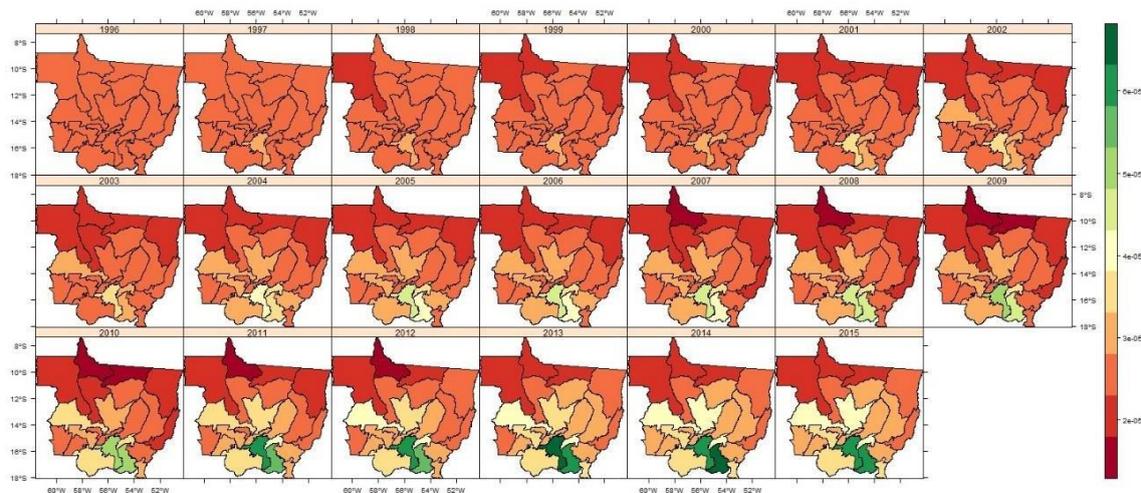
Figura 17 – Modelo de tendência espaço-temporal CARlinear, mulheres ≥ 45 anos



Fonte: dados da pesquisa

Houve aumento de mortalidade global entre as mulheres com ≥ 45 anos no modelo CARlinear (Figura 17), mas esse aumento, novamente, foi mais acentuado principalmente em Cuiabá e Rondonópolis. As microrregiões de Alto Teles Pires, Parecis e Primavera Leste também mostraram aumento mais acentuado da mortalidade que o restante do estado ao fim do período analisado.

Figura 18 – Modelo de tendência espaço-temporal CARar para mulheres ≥ 45 anos



Fonte: dados da pesquisa

As regiões com aumento da mortalidade mais acentuado no modelo anterior se repetem no modelo CARar para mulheres com ≥ 45 anos (Figura 18), mas algumas áreas de região Norte, Aripuanã, Alta Floresta e Colíder, no modelo em questão, mostraram aparente redução da mortalidade.

5.3 Análise de tendência de incidência no Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande

Os modelos de regressão linear para incidência de câncer colorretal para homens e mulheres, nas três faixas etárias, não apresentaram estimativas estatisticamente significativas para os municípios, analisados em conjunto ou em separado (TABELA 3).

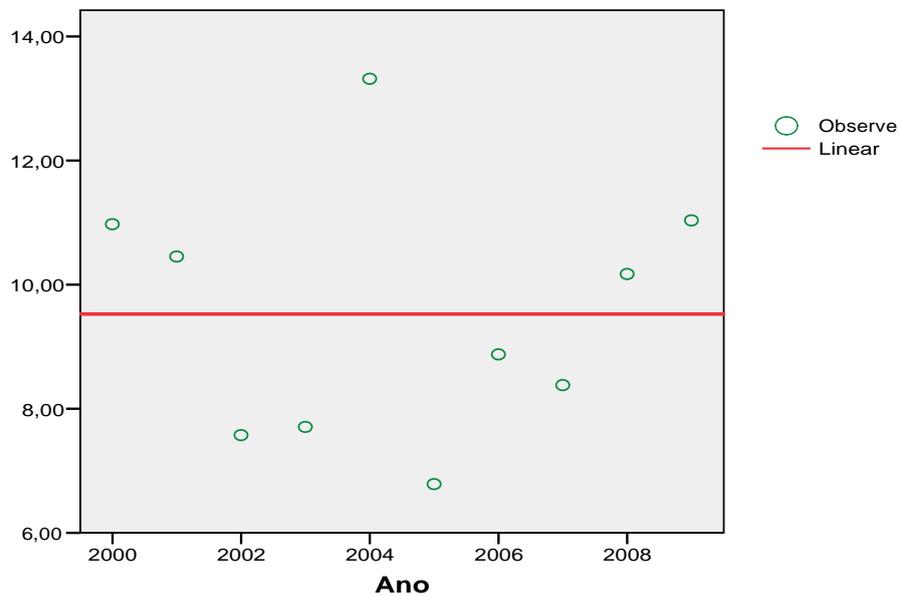
Tabela 3 – Tendência de incidência para câncer colorretal (β padronizado e p).

Município	Cuiabá e Várzea Grande		Cuiabá		Várzea Grande	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
Todas as faixas	0,483 (p=0,158)	- 0,004 (p=0,992)	0,405 (p=0,246)	0,103 (p=0,777)	0,497 (p=0,144)	- 0,336 (p=0,342)
<45 anos	0,299 (p=0,402)	- 0,257 (p=0,474)	0,362 (p=0,304)	- 0,207 (p=0,567)	0,052 (p=0,888)	- 0,098 (p=0,788)
45-64 anos	0,230 (p=0,523)	- 0,111 (p=0,760)	- 0,077 (p=0,833)	- 0,048 (p=0,896)	0,381 (p=0,277)	- 0,190 (p=0,598)
\geq 65 anos	- 0,245 (p=0,495)	- 0,515 (p=0,128)	- 0,062 (p=0,866)	- 0,295 (p=0,407)	- 0,339 (p=0,339)	- 0,447 (p=0,195)

Fonte: dados da pesquisa

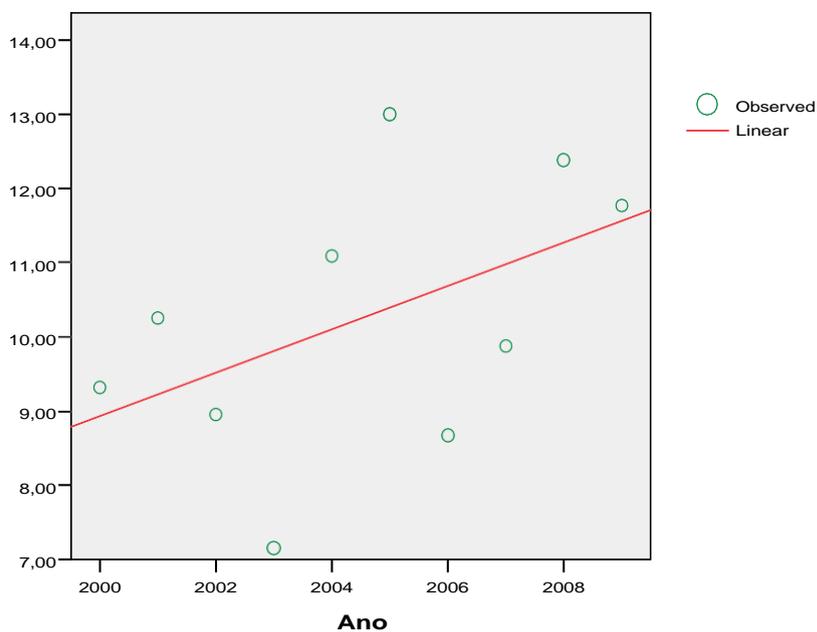
De forma ilustrativa, abaixo pode ser vista a curva de estimação de incidência, para mulheres (Figura 19) e homens (Figura 20), respectivamente, em Cuiabá e Várzea Grande.

Figura 19 – Regressão linear da incidência de câncer colorretal, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), sexo feminino, período 2000 a 2009



Fonte: dados da pesquisa

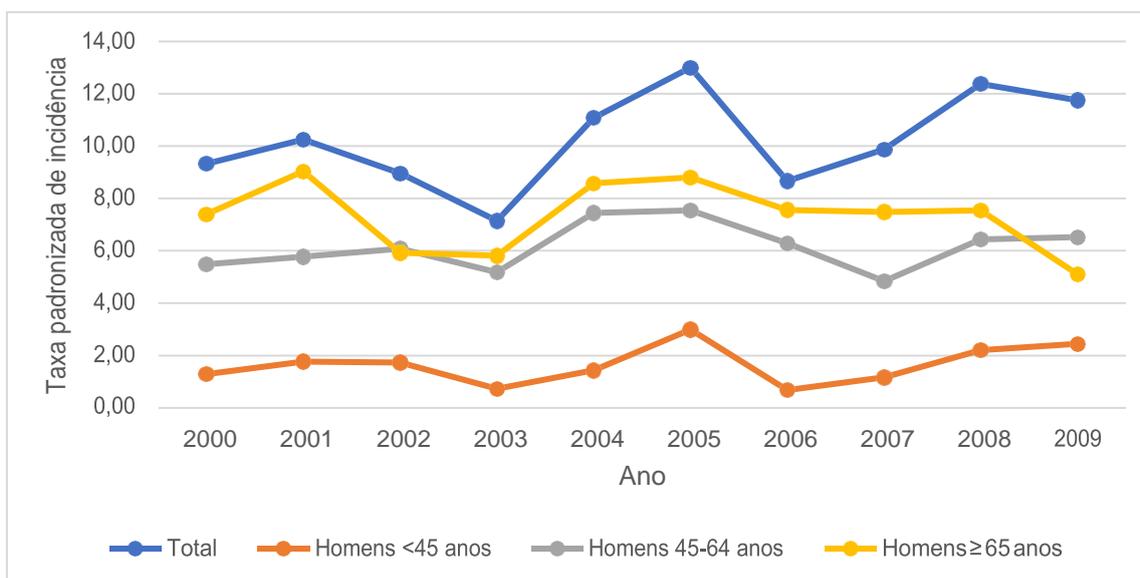
Figura 20 – Regressão linear da incidência de câncer colorretal, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), sexo masculino, período 2000 a 2009



Fonte: dados da pesquisa

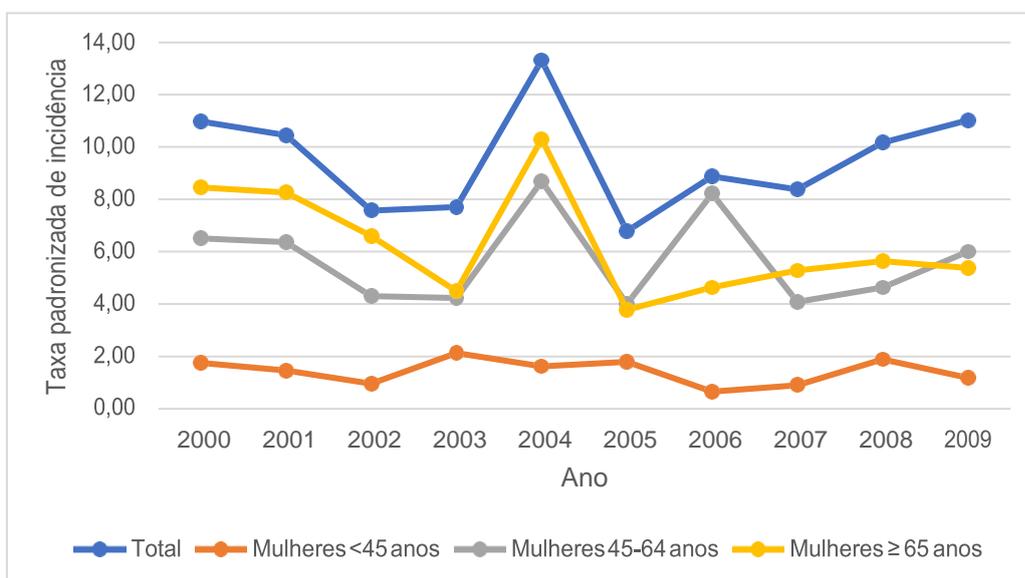
Os gráficos com as taxas padronizadas de incidência por sexo e faixa etária nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande são mostradas nas figuras abaixo (Figuras 21 e 22).

Figura 21 - Taxa de padronizada de incidência de câncer colorretal, sexo masculino, em três faixas etárias, municípios de Cuiabá e Várzea Grande, período de 2000-2009.



Fonte: dados da pesquisa

Figura 22 - Taxa padronizada de incidência de câncer colorretal, sexo feminino, em três faixas etárias, municípios de Cuiabá e Várzea Grande, período de 2000-2009.



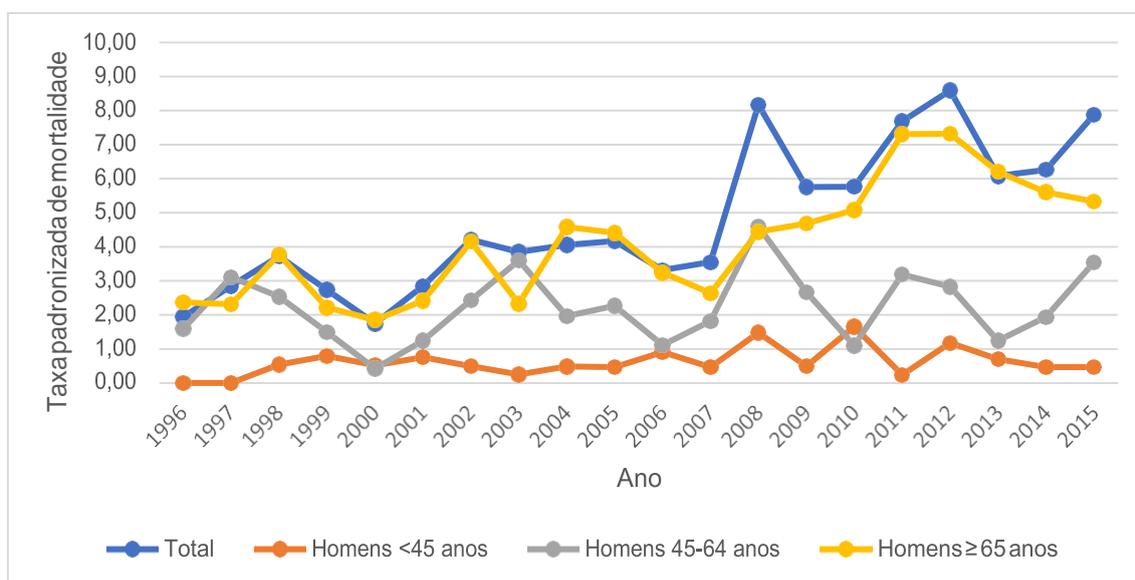
Fonte: dados da pesquisa

5.4 Análise de tendência de mortalidade nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande

Considerando a mortalidade para os homens nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande, houve aumento significativo da mortalidade por câncer colorretal no conjunto dos casos analisando os municípios juntos ou em separado. Na divisão por faixas etárias, somente naqueles com ≥ 65 anos no conjunto dos casos e em Cuiabá o resultado permaneceu significativo ($p < 0,05$).

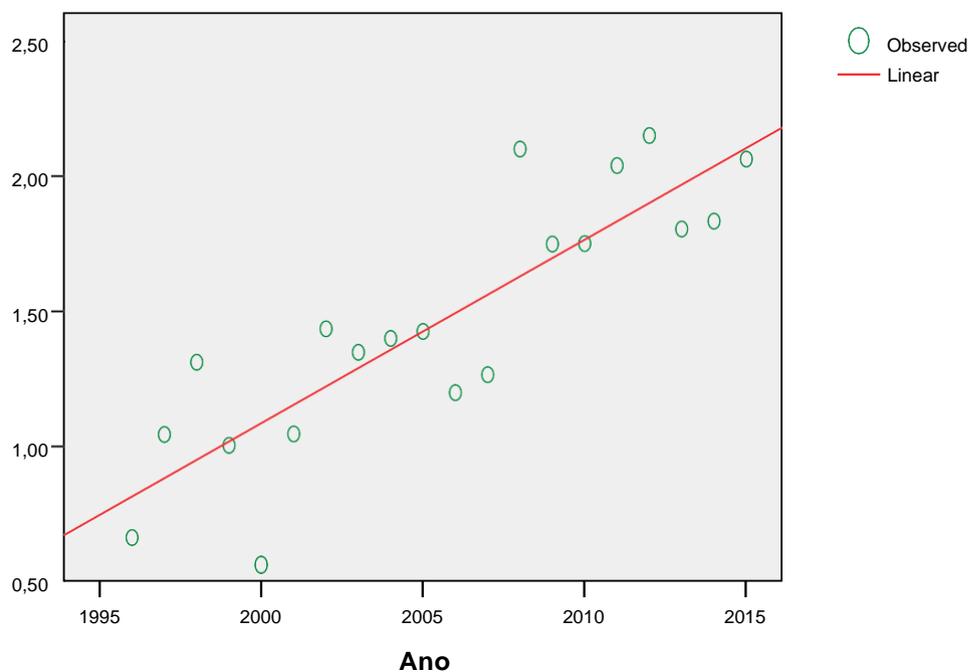
As taxas padronizadas de mortalidade por câncer colorretal, para homens, nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande serão mostradas na figura 23, a linha de regressão com as taxas log transformadas é mostrada na Figura 24.

Figura 23 – Taxa de mortalidade padronizada para o câncer colorretal, sexo masculino, em três faixas etárias, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), período de 1996-2015.



Fonte: dados da pesquisa

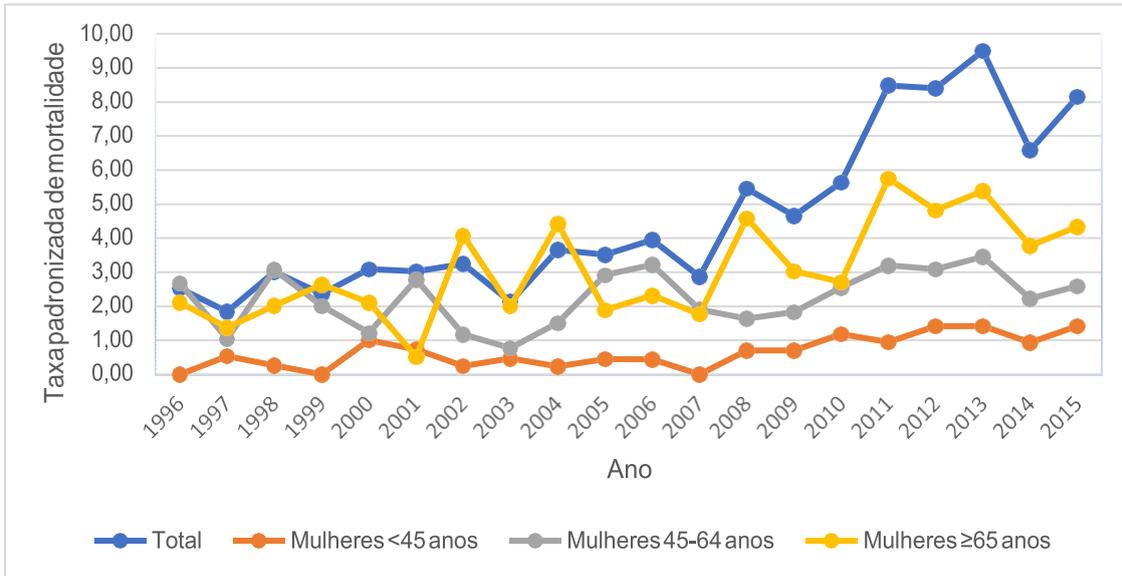
Figura 24 – Regressão linear (taxas log transformadas de mortalidade), municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), sexo masculino, período 1996-2015



Fonte: dados da pesquisa

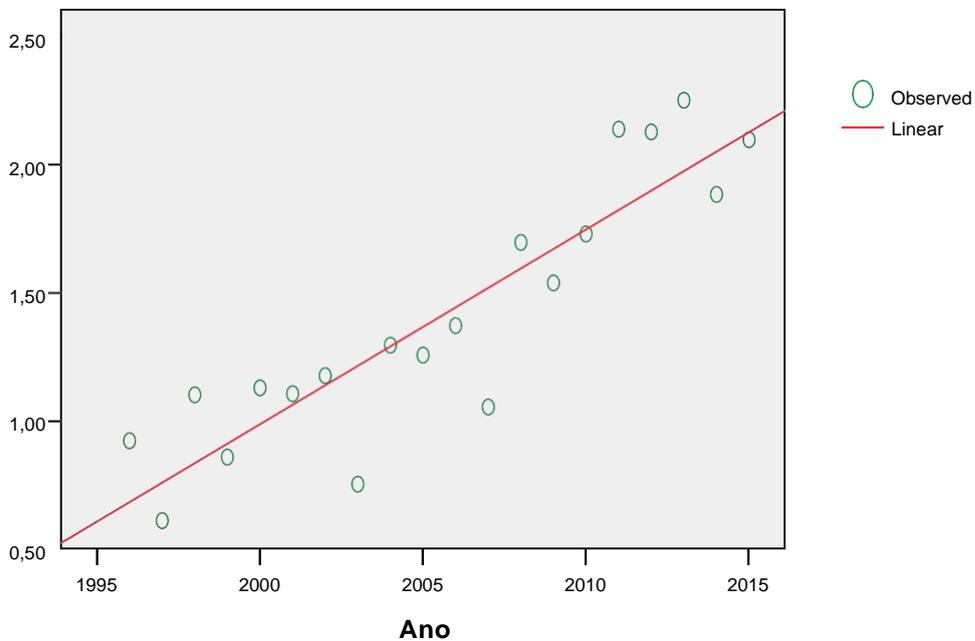
As taxas de mortalidade padronizadas para as mulheres com o total de casos e a divisão por faixas etárias nos dois municípios pode ser vista a seguir (Figura 25), já a curva de regressão é mostrada na figura 26 utilizando as taxas log transformadas.

Figura 25 – Taxa de mortalidade padronizada para o câncer colorretal, sexo feminino, em três faixas etárias, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), período de 1996-2015.



Fonte: dados da pesquisa

Figura 26 – Regressão linear (taxas log transformadas de mortalidade), municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), sexo feminino, período 1996-2015



Fonte: dados da pesquisa

Houve aumento significativo da mortalidade no sexo feminino quando considerados todos os casos. Na divisão por faixas etárias houve aumento nos dois extremos, ou seja, <45 anos e ≥ 65 anos ($p < 0,05$). Quando os casos são avaliados em separado pelos municípios de Cuiabá e Várzea Grande, existe aumento significativo da mortalidade quando considerados todos os casos, mas na divisão por faixas etárias somente houve aumento de mortalidade nas mulheres ≥ 65 anos residentes no município de Cuiabá.

Na Tabela 4, estão mostrados os dados de mortalidade para o conjunto dos dados e para os municípios em separado.

Tabela 4 – Tendência de mortalidade para câncer colorretal (β padronizado e p)

Município	Cuiabá e Várzea Grande		Cuiabá		Várzea Grande	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
Todas as faixas	0,858 (p=0,000)	0,899 (p=0,000)	0,804 (p=0,000)	0,819 (p=0,000)	0,830 (p=0,000)	0,913 (p=0,000)
<45 anos	0,085 (p=0,736)	0,682 (p=0,003)	0,110 (p=0,664)	0,526 (p=0,044)	0,304 (p=0,426)	0,046 (p=0,913)
45-64 anos	0,216 (p=0,361)	0,382 (p=0,096)	0,033 (p=0,889)	0,266 (p=0,256)	0,364 (p=0,182)	- 0,242 (p=0,386)
≥ 65 anos	0,807 (p=0,000)	0,613 (p=0,000)	0,642 (p=0,002)	0,500 (p=0,025)	0,178 (p=0,479)	0,461 (p=0,113)

Fonte: Dados da pesquisa

5.5 Análise de sobrevida no Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande

Para os modelos de incidência e sobrevida, foram avaliados 752 casos após as exclusões de duplicidade, tumores *in situ* e um caso de Sarcoma de Kaposi como descrito na metodologia.

Nos cálculos de sobrevida, os casos identificados através do registro de verificação de óbito (60 casos) não foram incluídos nas análises, considera-se que pacientes identificados por declaração de óbito ou necropsia apresentam tempo de sobrevida desconhecido (ALLEMANI *et al*, 2018).

Dos 692 casos que foram avaliados, observaram-se 347 homens e 344 mulheres, em um caso não houve anotação de sexo. A maioria dos casos notificados era de raça branca (264 casos), entretanto, em 167 casos não havia descrição de raça. A idade variou de 12 a 100 anos com média de 58.5 anos. Entre os municípios, havia 530 casos de Cuiabá e 162 de Várzea Grande.

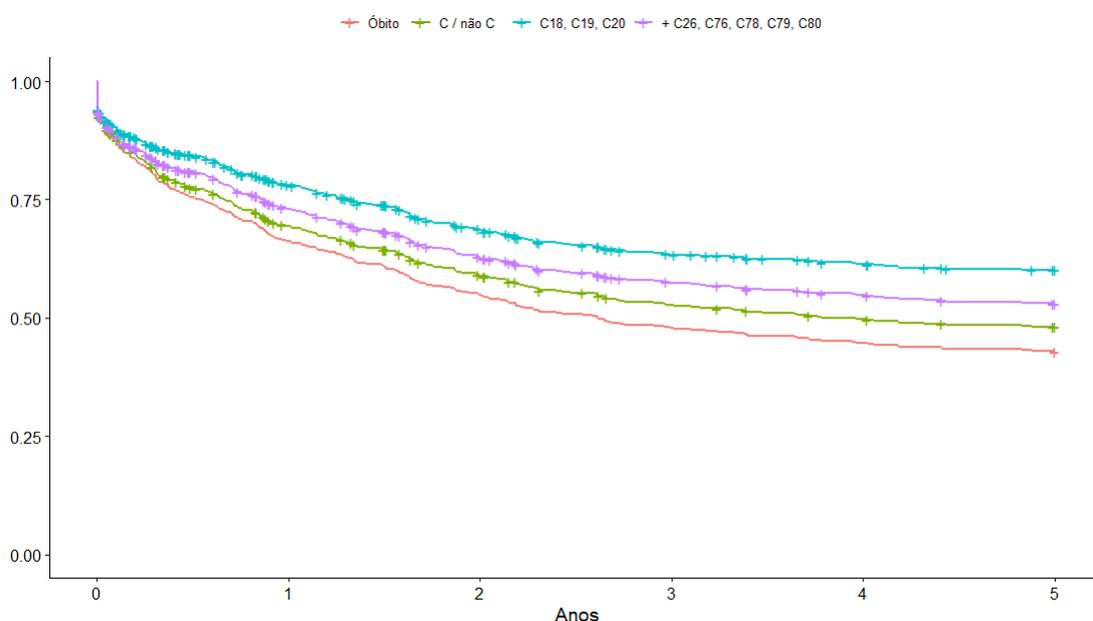
A maioria dos casos, 391, foi notificada como câncer de cólon (CID-10 C18), 81 casos de câncer de sigmoide (C19) e 220 como casos de câncer de reto (C20). O número de casos por faixa etária de idade ao diagnóstico foi: 123 casos com <45 anos; 150 com 45 a 54 anos; 163 com 55 a 64 anos; 167 casos com 65 a 74 anos e 83 casos com >74 anos; 6 casos não apresentavam anotação da idade ao diagnóstico.

5.5.1 Função de sobrevida causa específica

Como análise exploratória, os diversos status de desfecho inicialmente propostos para a função de sobrevida causa específica foram testados utilizando o método de

Kaplan–Meier (Figura 27). Como seria de se esperar, quanto mais restrito o desfecho, no caso, quando consideramos FALHA somente os óbitos registrados como CID-10 18-20, melhor a sobrevida em 5 anos.

Figura 27 – Sobrevida global em 5 anos por câncer colorretal, casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), diversos desfechos

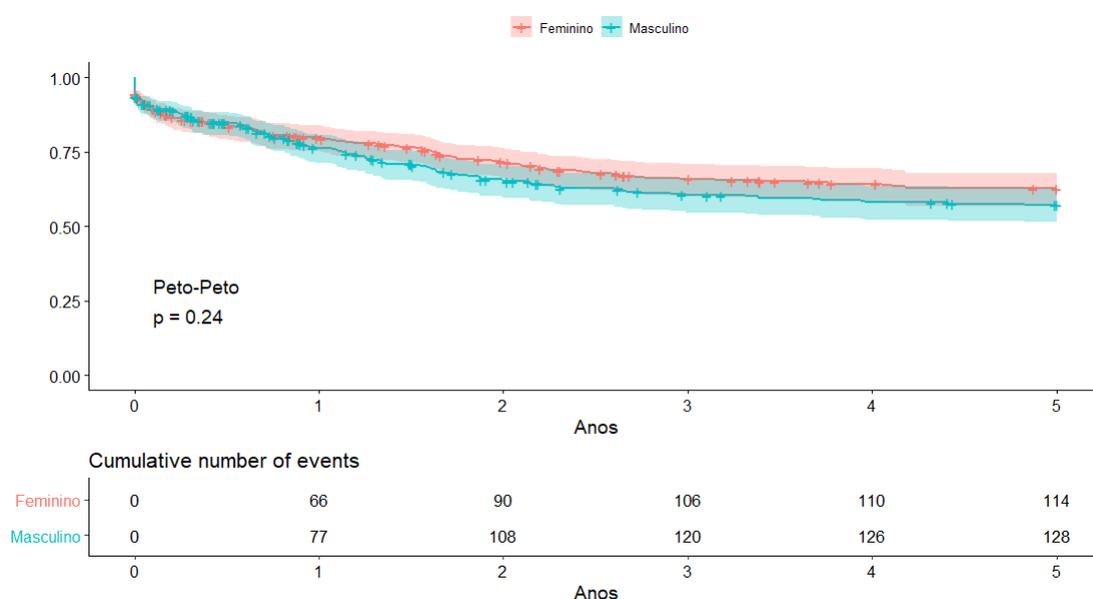


Fonte: dados da pesquisa

Mesmo sabendo que a melhor abordagem de dados de sobrevida para os registros de câncer são sobrevida relativa ou *net survival*, optou-se por apresentar os dados obtidos com o status 2, onde os casos de falha foram apenas os óbitos codificados pela doença de interesse, ou seja, C18 (câncer de cólon), C19 (câncer de sigmoide) e C20 (câncer de reto), e consideradas censuras os óbitos por qualquer outra causa e a não ocorrência do evento de interesse (óbito) já que foi permitido o acesso ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) identificado.

A sobrevida causa específica foi maior entre as mulheres (62,8%; IC_{95%}: 57-68%) do que entre os homens (57,2%; IC_{95%}: 51,3-62,7%), mas a diferença entre os sexos não foi significativa (p=0.24), conforme mostrado na Figura 28.

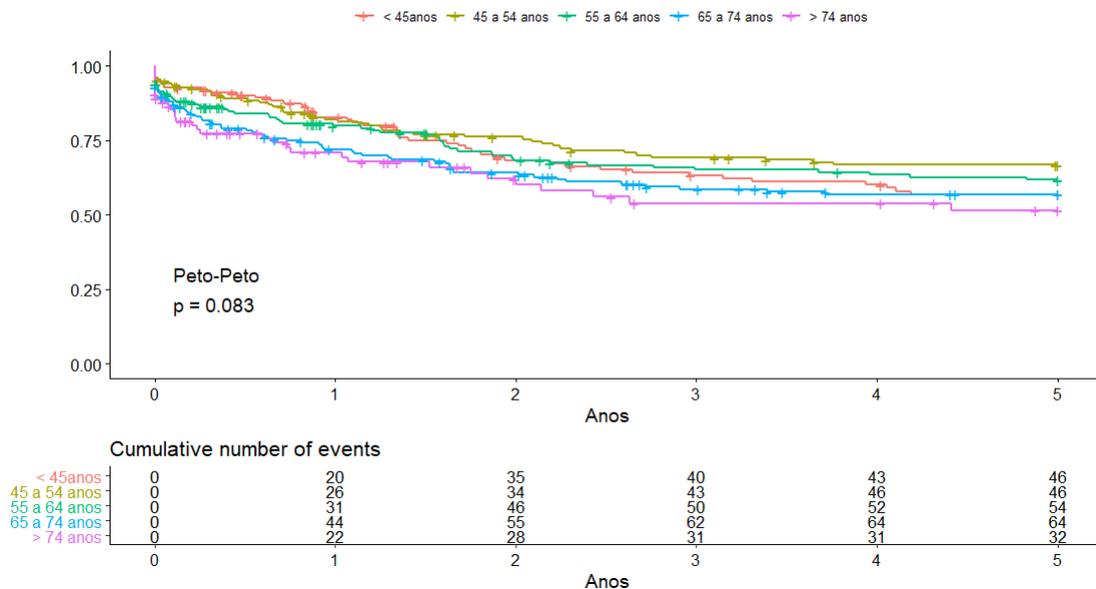
Figura 28 – Sobrevida em 5 anos por câncer colorretal (C18-C20), casos diagnosticados entre 2000 e 2009, nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), estratificação sexo.



Fonte: dados da pesquisa

A sobrevida estratificada por faixa etária (Figura 29) mostrou a melhor sobrevida na faixa entre 45-54 anos (66,8%; IC_{95%}: 58,2-74%) e a pior naqueles com >74 anos (51,6%; IC_{95%}: 38,2-63,5%). A sobrevida foi de 56,9% tanto nas faixas etárias de <45 anos (IC_{95%}: 46,8-65,8%) quanto no grupo de 65-74 anos (IC_{95%}: 48,3-65,5%). O grupo etário de 55-64 anos apresentou sobrevida em 5 anos de 61,8% (IC_{95%}: 53-69,3%). A diferença entre os estratos não foi significativa (p=0.083) para o nível de significância igual a 0,05.

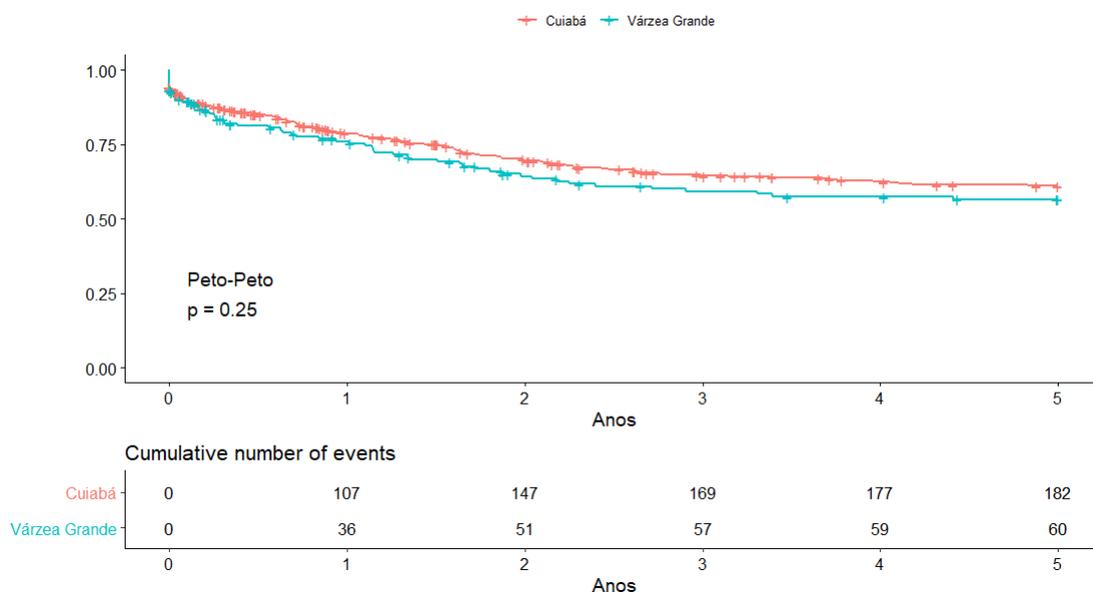
Figura 29 – Sobrevida em 5 anos por câncer colorretal (CID-10 C18-C20), diagnosticado entre 2000 e 2009, nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), estratificação por faixa etária.



Fonte: dados da pesquisa

Na estratificação por municípios (Figura 30), observou-se que a sobrevida foi maior para o município de Cuiabá (61,2%; IC_{95%}: 56,5-65,5%) na comparação com o município de Várzea Grande (56,6%; IC_{95%}: 47,7-64,6%), novamente, a diferença não foi significativa (p=0.25).

Figura 30 – Sobrevida em 5 anos por câncer colorretal (CID-10 C18-C20), casos diagnosticados entre 2000 e 2009, nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT), estratificação por município



Fonte: dados da pesquisa

As curvas de Kaplan–Meier para sexo e município proporcionam a verificação visual do pressuposto de proporcionalidade, sendo que o mesmo não ocorre com a faixa etária onde houve cruzamento das curvas para a covariável. Para o modelo de Cox, a idade foi usada como covariável categórica com cinco classes, sendo a classe de referência a correspondente a faixa etária <45 anos.

Para avaliar se o efeito de uma covariável foi sempre o mesmo ao longo do tempo de observação utilizaram-se os resíduos de Schoenfeld. Pode-se constatar que, para as faixas etárias 4 (65 a 74 anos) e 5 (≥ 75 anos), se rejeita a ideia de riscos proporcionais, mas não município, sexo e demais faixas etárias (APÊNDICE 5). O valor global para o

teste de resíduos de Schoenfeld indica proporcionalidade de riscos para o modelo com as três covariáveis (p=0,21) (APÊNDICE 6).

O modelo de Cox foi testado para cada uma das três covariáveis individualmente e posteriormente incluindo uma segunda covariável e também considerando as três covariáveis. O melhor resultado foi o modelo que incluiu as três covariáveis conforme pode ser visto na Figura 31.

Figura 31 – Sumário do Modelo de Cox para as três covariáveis

```

Call:
coxph(formula = Surv(tempo, status_2) ~ sexo + faixa_etaria_5 +
      cidade, data = sobrevivencia)

n= 685, number of events= 242
(7 observations deleted due to missingness)

              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
sexoMASCULINO    0.2026    1.2246  0.1291  1.57  0.12
faixa etária 45a54anos -0.2549    0.7750  0.2088 -1.22  0.22
faixa etária 55a64anos -0.0593    0.9425  0.2007 -0.30  0.77
faixa etária 65a74anos  0.1544    1.1670  0.1936  0.80  0.42
faixa etária >74anos   0.3269    1.3867  0.2305  1.42  0.16
cidadeVÁRZEA GRANDE  0.1501    1.1620  0.1492  1.01  0.31

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
sexoMASCULINO          1.225      0.817    0.951    1.58
faixa etária 45a54anos  0.775      1.290    0.515    1.17
faixa etária 55a64anos  0.942      1.061    0.636    1.40
faixa etária 65a74anos  1.167      0.857    0.799    1.71
faixa etária >74anos   1.387      0.721    0.883    2.18
cidadeVÁRZEA GRANDE    1.162      0.861    0.867    1.56

Concordance= 0.563 (se = 0.019)
Rsquare= 0.016 (max possible= 0.987)
Likelihood ratio test= 11      on 6 df,    p=0.09
Wald test              = 11.1   on 6 df,    p=0.09
Score (logrank) test = 11.2   on 6 df,    p=0.08

```

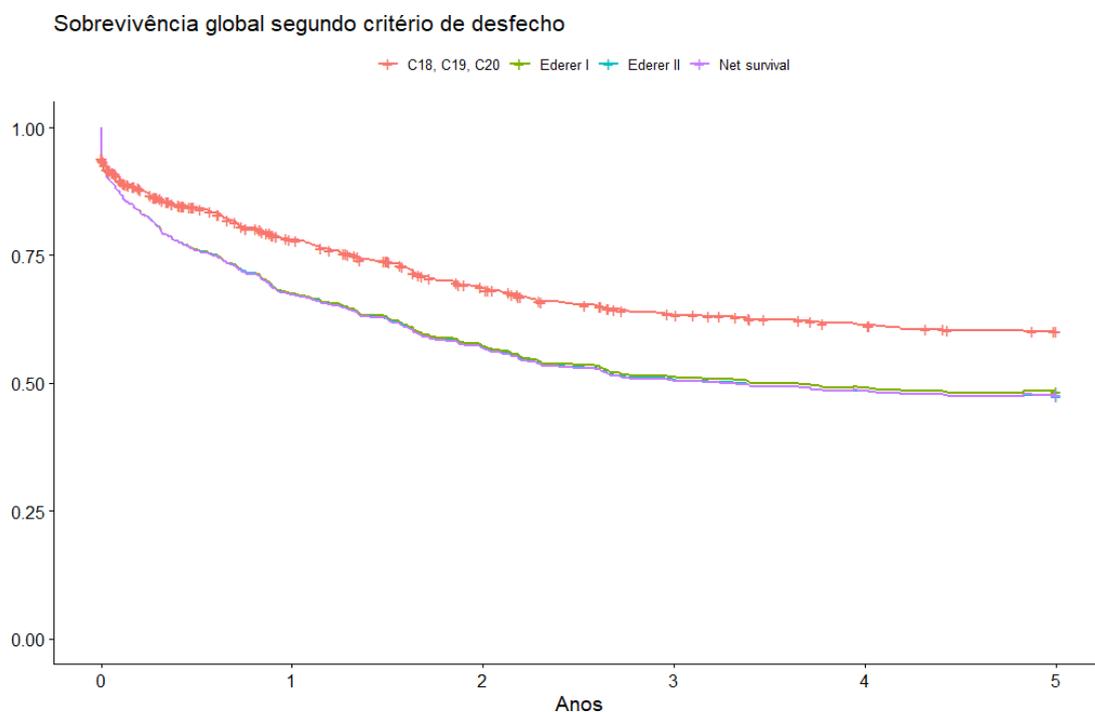
Fonte: Dados da pesquisa

O modelo não apresenta significância ($p=0,09$) ao nível de significância adotado, mas foi possível verificar que algumas variáveis conferem maior risco. Pacientes do sexo masculino têm risco de morte 22% maior, ser de Várzea Grande tem risco de morte 16% maior, na faixa etária ≥ 75 anos o risco de morte seria 38% maior e na faixa etária de 65 a 74 anos esse risco seria 16% maior, mas essas estimativas não são estatisticamente significativas.

5.5.2 Estimativa de *Net survival* pelo método Pohar-Perme

A sobrevida foi avaliada pelo método proposto por Pohar-Perme que é utilizado pelo grupo CONCORD chamado *net survival*, mas, inicialmente, construiu-se um gráfico com a sobrevida obtida nas diferentes metodologias citadas ou efetivamente utilizadas ao longo do estudo (Ederer I e II, Pohar-Perme e os diferentes estratos utilizados na estimação Kaplan–Meier). Foi possível observar que as curvas não diferem muito para as metodologias de sobrevida relativa e *net survival*, mas a diferença é substancial quando consideramos a sobrevida causa específica (ver Figura 32).

Figura 32 – Sobrevida global por câncer colorretal, segundo critério de desfecho por metodologia (Kaplan Meier, Ederer I, Ederer II, *Net survival*), casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).



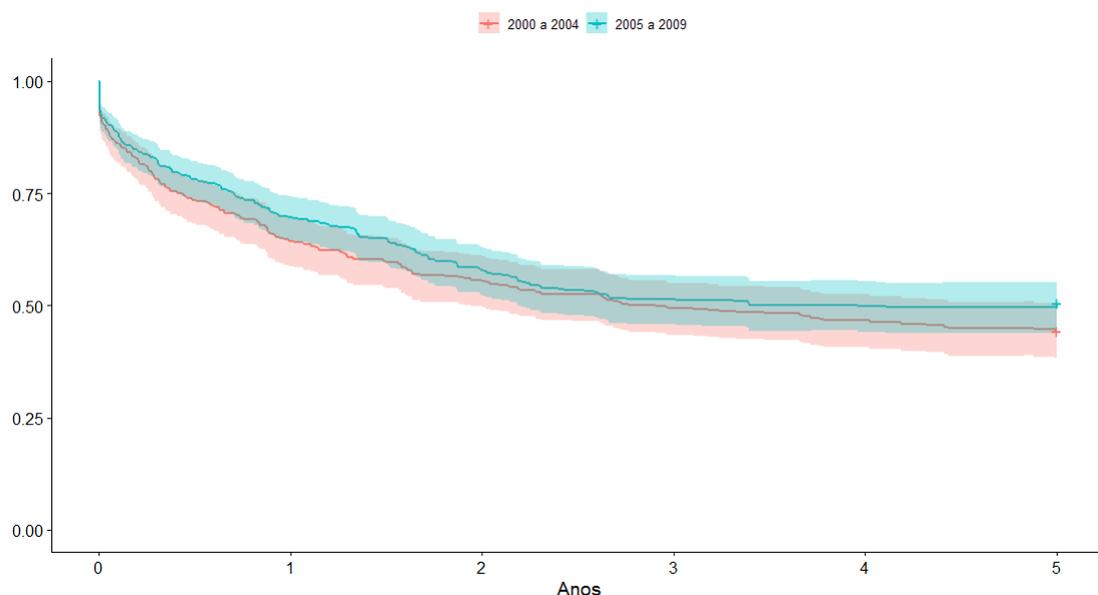
Fonte: Dados da pesquisa

A *net survival* em 5 anos para a população de pacientes portadores de câncer colorretal do Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande foi de 47,7% (IC_{95%}: 43,4-51,8%). O resultado é bastante semelhante ao observado utilizando as metodologias Ederer I (48,5%; IC_{95%}: 44,2-52,6%) e Ederer II (47,6%; IC_{95%}: 43,4-57,7%).

Como o excesso de risco de morte depende da estrutura etária da população, para tornar os dados de sobrevida comparáveis é importante a padronização. Utilizaram-se os pesos propostos na *International Cancer Survival Standard (ICSS)* em que o câncer colorretal é considerado do tipo 1, ou seja, aumenta com a idade (CORAZZIARI *et al*, 2004) que mostrou sobrevida global 45,46% (IC_{95%}; 43,09-47,96%)

Buscou-se verificar se haveria diferença em *net survival* de acordo com o período do diagnóstico, primeira metade e segunda metade do estudo, 2000-2004 e 2005-2009, respectivamente, que pudesse traduzir alguma forma de melhora na assistência. Para o primeiro período, observou-se 44,4% (IC_{95%}: 38,3-50,4%) e 50,6% (IC_{95%}: 44,7-56,2%) para o período de 2005-2009, ou seja, tendência de aumento de sobrevida na segunda metade do período (Figura 33).

Figura 33 – *Net survival* em 5 anos de acordo com o período diagnóstico, casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).



Fonte: Dados da pesquisa

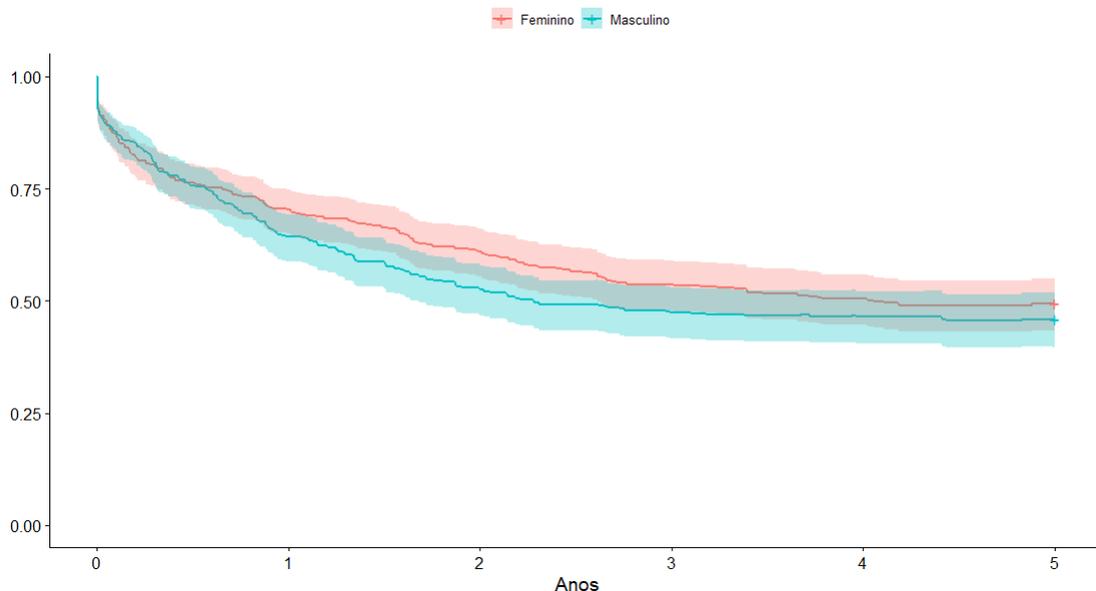
Apesar de numericamente a *net survival* do segundo período ter sido melhor que a do primeiro, quando utilizado o teste log-rank-type modificado proposto por Grafféo e colaboradores (GRAFFÉO *et al*, 2016), disponível no pacote *relsurv* do software livre R

(PERME e PAVLIČ, 2018), a diferença não foi significativa ($p=0,16$). O mesmo ocorre quando realizada estratificação por faixa etária, sendo obtido $p=0,2$.

Considerando o sexo, a *net survival* em 5 anos foi 49,5% entre as mulheres (IC_{95%}: 43,6-55,1%) e 45,9% entre os homens (IC_{95%}: 39,7-51,8%) (Figura 34). Resultado semelhante foi encontrado na sobrevida causa específica onde as mulheres tiveram melhor sobrevida que os homens. Apesar da evidente melhor sobrevida para as mulheres, a diferença entre as curvas não foi significativa ($p=0,3$) mesmo quando estratificado por faixa etária ($p=0,22$).

Quando padronizada a sobrevida global para mulheres foi 47% (IC_{95%}: 43,92-50,29%) e para homens 44% (IC_{95%}: 40,77-47,57%).

Figura 34 – *Net survival* em 5 anos de acordo com sexo, casos diagnosticados entre 2000 a 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).

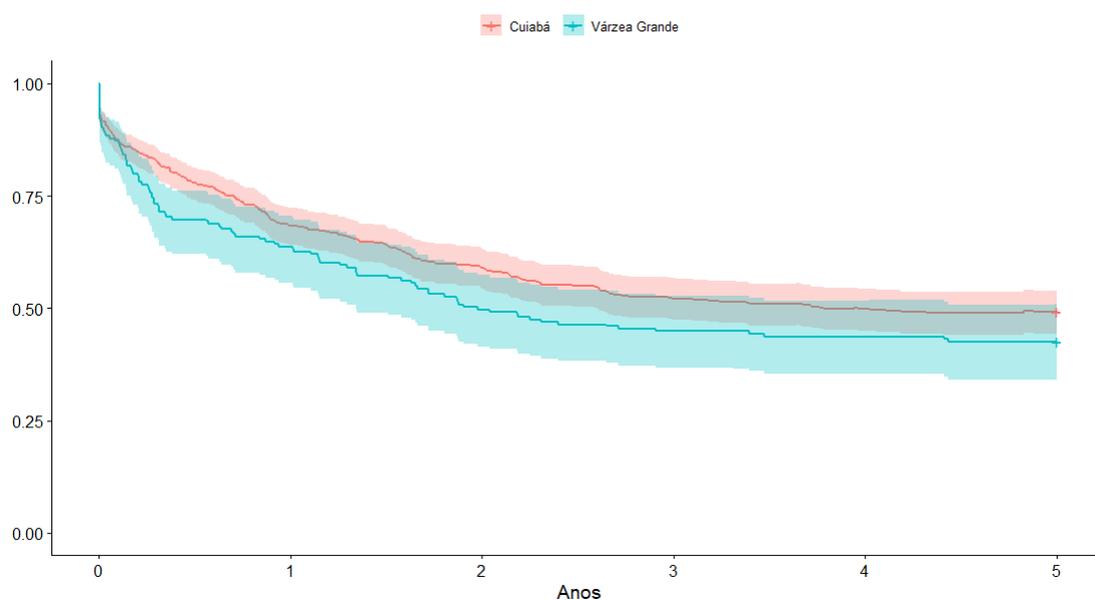


Fonte: Dados da pesquisa

Para os municípios, os resultados também assumiram a mesma tendência que a observada na metodologia anterior, com melhor sobrevida para aqueles do município de Cuiabá (49,3%; IC_{95%}: 44,4-54%) que o município de Várzea Grande (42,6%; IC_{95%}:33,9-50,9%) (Figura 35), mas não havia diferença entre as curvas (p=0,13), mesmo após estratificação por faixa etária (p=0,11).

A sobrevida padronizada observada para o município de Cuiabá foi 45,94% (IC_{95%}: 43,34-48,7%) e para Várzea Grande 45,04% (IC_{95%}: 39,86-50,89%).

Figura 35 – *Net survival* em 5 anos de acordo com município de residência, casos diagnosticados entre 200e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).

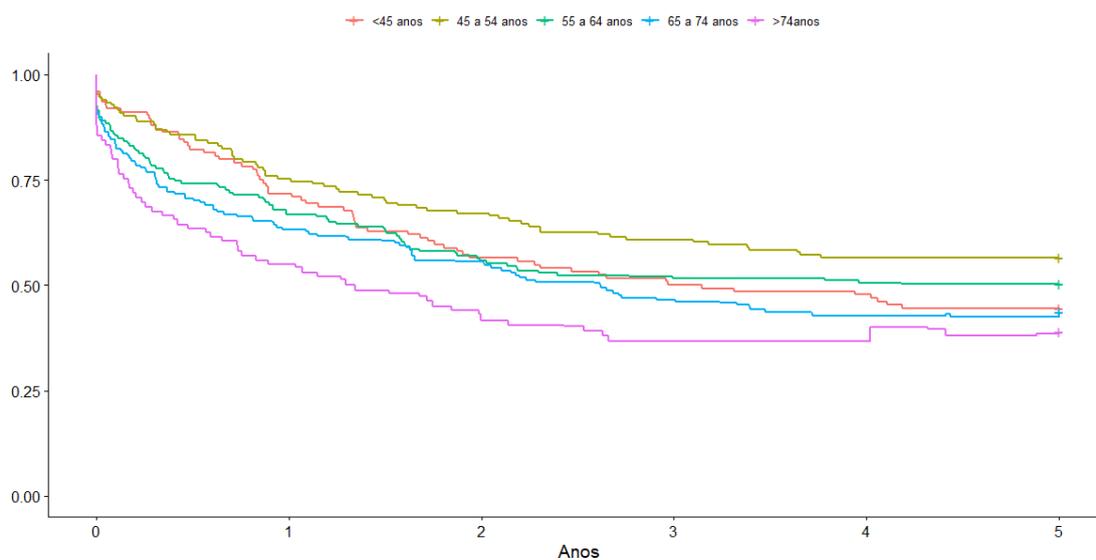


Fonte: Dados da pesquisa

Para as diversas faixas propostas, constatou-se que os melhores resultados de sobrevida foram observados nas faixas de 45 a 54 anos (56,6%; IC_{95%}: 47,8-64,4%) e 55-64 anos (50,4%; IC_{95%}: 41,8-58,3%). Já os piores resultados foram observados nas faixas de idade mais avançadas 65-74 anos (43,6%; IC_{95%}: 34,7-52,2%) e >74 anos (39,0%;

IC_{95%}: 24,7-53,0%). Aqueles com <45 anos mostraram resultado intermediário com sobrevida em 5 anos de 44,7% (IC_{95%}: 35,7-53,2%) (Figura 36).

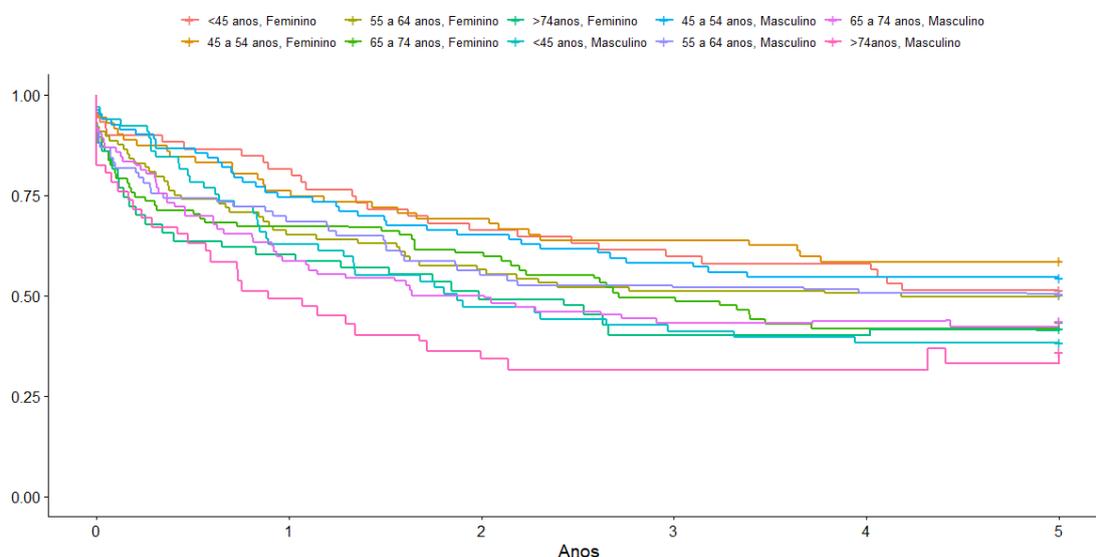
Figura 36 – *Net survival* em 5 anos de acordo com faixa etária, casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).



Fonte: Dados da pesquisa

A Figura 37 apresenta os resultados da sobrevida em 5 anos de acordo com faixa etária e sexo. Para as mulheres e homens a maior sobrevida foi na faixa de 45-54 anos, respectivamente 58,84% (IC_{95%}: 48,14-71,91%) e 54,6% (IC_{95%}: 44,2-67,5%) (Tabela 5).

Figura 37 – *Net survival* em 5 anos de acordo com faixa etária e sexo, casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).



Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 5 – *Net survival* para sexo e faixa etária (IC_{95%}), casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).

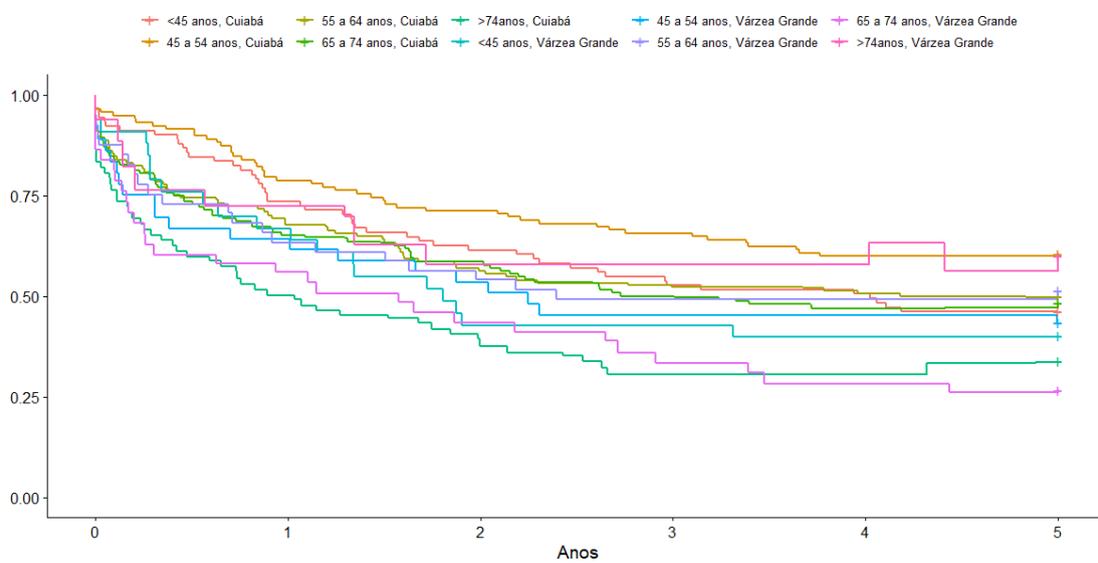
Faixa etária	Mulheres (IC _{95%})	Homens (IC _{95%})
<45 anos	51,45% (40,17-65,89%)	38,42% (28,14-52,46%)
45-54 anos	58,84% (48,14-71,91%)	54,60% (44,20-67,50%)
55-64 anos	50,22% (40,29-62,61%)	50,61% (39,58-64,72%)
65-74 anos	43,66% (33,30-57,24%)	43,68% (32,42-58,87%)
>74 anos	41,81% (26,36-66,31%)	36,00% (20,00-65,10%)

Fonte: Dados da pesquisa

A *net survival* de acordo com faixa etária e municípios está mostrada no gráfico da Figura 38. A menor sobrevivida foi encontrada na faixa etária de 65-74 anos em Várzea

Grande (26,81%; IC_{95%}: 14,88-48,3%) e a melhor para a faixa de 45-64 anos em Cuiabá (60,69%; IC_{95%}: 51,95-70,91%). Acredita-se que o pequeno número de casos para a faixa etária de >74 anos em Várzea Grande levou ao intervalo de confiança encontrado (Tabela 6).

Figura 38 – *Net survival* em 5 anos de acordo com faixa etária e município, casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).



Fonte: Dados da pesquisa

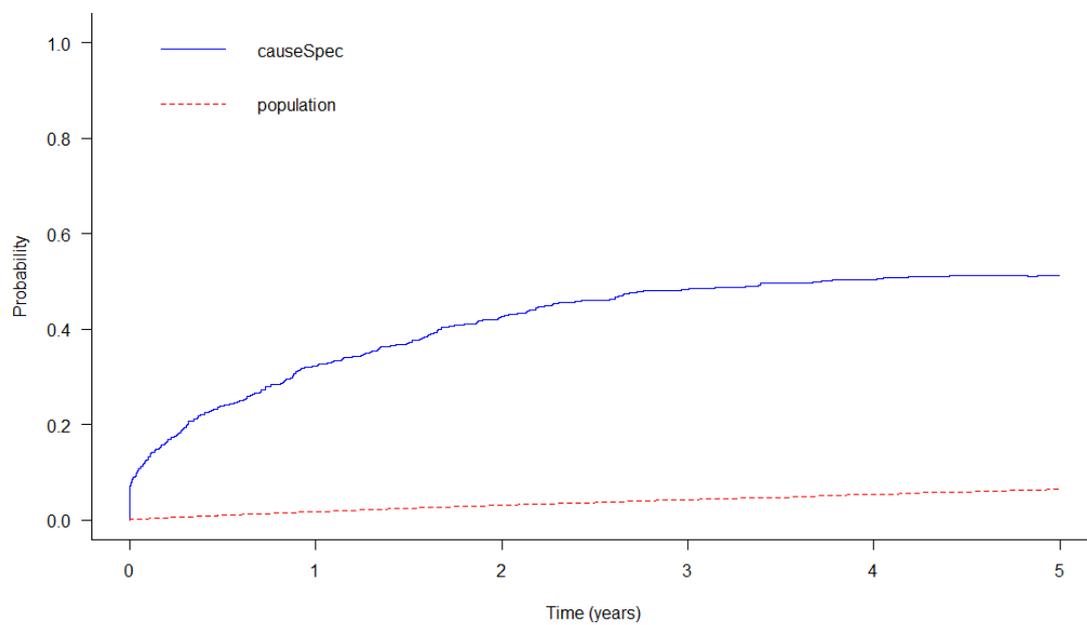
Tabela 6 – *Net survival* para município e faixa etária (IC_{95%}), casos diagnosticados entre 2000 e 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).

Faixas etárias	Cuiabá (IC _{95%})	Várzea Grande (IC _{95%})
<45 anos	46,31% (37,03-57,91%)	40,18% (26,64-60,62%)
45-54 anos	60,69% (51,95-70,91%)	43,54% (29,85-63,52%)
55-64 anos	50,01% (41,30-60,57%)	51,43% (37,39-70,76%)
65-74 anos	48,50% (39,30-59,90%)	26,81% (14,88-48,30%)
>74 anos	33,96% (21,67-53,23%)	60,00% (32,80-100%)

Fonte: Dados da pesquisa

Estimando a probabilidade bruta de morte pela doença e por outras causas no decorrer do tempo pretendido no estudo (função *cmp.rel*), é possível visualizar que a probabilidade bruta de morte pela doença aumenta inicialmente e, no decorrer do tempo, vai se tornando mais estável (Figura 39). Aos cinco anos, a probabilidade de morte pela doença em estudo seria de 51,2% e 6,4% a probabilidade bruta de morte por outras causas, sendo 2,07 os anos de vida perdidos pela doença.

Figura 39 – Probabilidade bruta de morte por câncer colorretal e populacional, casos diagnosticados de 2000 a 2009, municípios de Cuiabá e Várzea Grande (MT).



Fonte: Dados da pesquisa

6 Discussão

O estudo avaliou a mortalidade por câncer colorretal no estado do Mato Grosso e, em particular, nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande onde, com os dados de RCBP, também foram estudadas incidência e sobrevida pela doença.

A mortalidade pela doença pode ser entendida como resultado da prevenção e diagnóstico precoce, frutos do rastreamento, e também do tratamento atribuído. Além do tratamento, o estágio inicial da doença quando do diagnóstico está relacionado à sobrevida. A incidência está relacionada com a dieta, prevalência de fatores de risco e susceptibilidade genética (FAVORITI *et al*, 2016).

Para o ano de 2018 foram estimados mais de 1.8 milhões de novos casos de câncer colorretal com 881.000 mortes, sendo que a incidência varia entre os países e é considerada um marcador de desenvolvimento econômico, sendo esperado o seu aumento concomitante ao aumento do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). Além disso a incidência foi maior no sexo masculino (BRAY *et al*, 2018). Os dados mostraram tendência de aumento de incidência para o câncer colorretal entre os homens dos municípios de Cuiabá e Várzea Grande, principalmente nas faixas <45 anos e 45-64 anos, apesar de não apresentar significância estatística.

O aumento da incidência nas faixas etárias mais jovens já havia sido detectado em outras populações, e relacionada à adoção de comportamentos de risco. Alguns estudos ressaltam a importância do médico da atenção primária, que deveria dispor de ferramentas para, considerando história familiar e hábitos, sugerir rastreamento precoce quando adequado (SIEGEL *et al*, 2019; ABDELSATTAR *et al*, 2016; BRENNER *et al*, 2017; PATEL e DE, 2016; AHNEN *et al*, 2014).

Parece bastante importante que os serviços de saúde tenham conhecimento do perfil epidemiológico de determinada doença na população a ser atendida. Com esses dados de tendência de crescimento da incidência da doença entre os homens abaixo dos 64 anos, a presença de sinais e sintomas nessa faixa etária significaria considerar mais fortemente o câncer colorretal no diagnóstico diferencial, aumentando a possibilidade de diagnóstico precoce. Isso parece particularmente importante na faixa etária da população com <45 anos, que não está coberta pela recomendação de rastreamento (WOLF *et al*, 2018).

O rastreamento bem indicado pode reduzir mortalidade e aumentar sobrevida (FAVORITI *et al*, 2016). O plano de atenção oncológica do estado do Mato Grosso reconhece a importância da Atenção Primária a Saúde (APS) e principalmente a Estratégia de Saúde da Família (ESF) como principais portas de entrada no sistema de saúde pública (MATO GROSSO, 2017). A importância da atenção primária, como facilitador no diagnóstico precoce e na possível redução de incidência pelo reconhecimento das síndromes relacionadas ao câncer colorretal, já havia sido discutida (AHNEN *et al*, 2014).

Os resultados da modelagem da tendência espaço-temporal da mortalidade por câncer colorretal poderiam ser correlacionados à oferta regional desses serviços, já que o estado busca a organização do sistema a partir da rede de atenção, reconhecendo as diferenças de disponibilidade de serviços e das necessidades da população da região (MATO GROSSO, 2017). Áreas mais ao Norte e Nordeste do estado, que apresentaram menor aumento de mortalidade em vários modelos realizados, apresentam cobertura maior que 70% de ESF e APS (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2017).

Os profissionais relacionados às ASF e ESF, além de prestar atendimento à população, podem ter acesso a hábitos de vida, fatores de risco e história familiar. Como já mencionado, podem indicar rastreamento diferenciado baseado em sinais, sintomas e risco familiar (MA *et al*, 2018) (AHNEN *et al*, 2014) (JASPERSON *et al*, 2010), mas também são fundamentais na transmissão de conhecimento.

A tendência de mortalidade foi considerada o melhor preditor de progresso contra o câncer, melhor que incidência e sobrevida. Melhoras no tratamento e rastreamento com detecção precoce podem reduzir a mortalidade. Mesmo quando se argumenta que o aumento da mortalidade possa estar refletindo na verdade uma maior habilidade em diagnosticar esses pacientes portadores de câncer, não haveria ambiguidade na redução da mortalidade (WELCH *et al*, 2000). Em relação ao estado de Mato Grosso, e aos municípios de Cuiabá e Várzea Grande, de forma geral, o que se percebeu foi um aumento de mortalidade. Esse seria o perfil esperado para o país e pode refletir a dificuldade de acesso (ARNOLD *et al*, 2016).

Além de ser considerado um marcador de desenvolvimento econômico em relação à incidência (BRAY *et al*, 2018), as condições socioeconômicas também foram relacionadas à mortalidade por câncer colorretal nos Estados Unidos da América, e esse achado pode refletir mudanças no padrão de dieta e tabagismo, além da disseminação lenta do rastreamento e das melhorias do tratamento nos condados menos desenvolvidos. Lá existe uma prevalência de fatores de risco que aumentam incidência e mortalidade por câncer, como dobro de fumantes e obesos nos condados mais pobres. A pobreza também foi associada a baixa prevalência de rastreamento, diagnóstico tardio e menor probabilidade de receber o tratamento ideal. Com isso, as diferenças geográficas foram associadas a dificuldade de detecção e prevalência de fatores de risco (SIEGEL *et al*, 2019).

No Mato Grosso, o presente estudo relata aumento significativo da mortalidade por câncer colorretal. A preocupação com as baixas condições socioeconômicas, o comportamento de risco e os vazios sanitários já haviam sido mencionados no Plano Estadual de Saúde e relacionados ao padrão geral de mortalidade, assim como poderiam dificultar o acesso a saúde (MATO GROSSO, 2017).

O aumento da mortalidade observado foi coincidente com o encontrado para o Brasil e regiões no mesmo período (DUTRA *et al*, 2018) e com o que seria de esperar como padrão para o país (ARNOLD *et al*, 2016). Seria esperado também que fosse observado aumento global de incidência (ARNOLD *et al*, 2016), mas o resultado não significativo encontrado pode estar relacionado ao fato de que o período estudado foi pequeno para mostrar a tendência entre as mulheres.

A limitação de dados a respeito de incidência por câncer colorretal nas capitais do Centro Oeste também pode ter impactado os resultados obtidos por Oliveira e colaboradores, que estudaram a mortalidade e incidência pela doença. Entretanto, mesmo considerando essas dificuldades os autores observaram que as cidades de Cuiabá e Goiânia tiveram as maiores incidências em ambos os sexos. Entre os fatores correlacionados ao conjunto de resultados estava o movimento migratório para a região Centro Oeste a partir dos anos 60 (OLIVEIRA *et al*, 2016).

As regiões de saúde do estado do Mato Grosso que receberam o contingente migratório mais intenso, tendo em vista as atividades relacionadas ao agronegócio, Araguaia Xingu, Médio Araguaia, Médio Norte Matogrossense, Noroeste Matogrossense, Norte Araguaia Karajá, Sudoeste Matogrossense, Teles Pires e Vale do Peixoto, também são regiões com índice de envelhecimento reduzido e apesar de terem divisão um pouco diferente da estabelecida pelo IBGE como microrregiões de saúde

(ANEXO 3), estão relacionadas com áreas, que no geral apresentaram menor aumento de mortalidade, exceto pela região de Sinop nos homens, e Alto Guaporé e parte superior de Canarana nos homens com <45 anos. As áreas com transição demográfica mais acelerada oferecem maior preocupação em relação à maior mortalidade por doenças crônicas e degenerativas, entre elas o câncer (MATO GROSSO, 2017). Outros estudos já relacionaram o envelhecimento da população ao desenvolvimento do câncer colorretal (DOUAIHER *et al*, 2017; FAVORITI *et al*, 2016).

A transição de hábitos de risco, a maior dificuldade para rastreamento adequado e tratamento (SIEGEL *et al*, 2019; FERLAY *et al*, 2018; ARAGHI *et al*, 2019) podem ter influenciado o aumento de mortalidade observada. Avaliando um período um pouco menor, até 2012, foi visto que o Centro Oeste, ao lado de Sul e Sudeste, apresentava as maiores taxas padronizadas de mortalidade tanto para homens como para mulheres. O estado do Mato Grosso estava entre os que tiveram aumento de mortalidade em ambos os sexos (OLIVEIRA *et al*, 2018). Além do já concretamente observado, a predição da mortalidade por câncer colorretal para até 2025 seria de aumento entre homens e mulheres na região Centro Oeste (SOUZA *et al*, 2014), mas estudos de predição apontam que as tendências vistas no passado deverão se manter inalteradas no futuro (ARAGHI *et al*, 2019), inclusive hábitos e acesso.

Dados sobre hábitos não estão disponíveis para análise na base utilizada, mas outros estudos mostram que a população do Mato Grosso apresenta alto consumo de carne vermelha e alta proporção de adultos classificados como insuficientemente ativos, fatores relacionados ao desenvolvimento da doença e considerados modificáveis (CLARO *et al*, 2015; BRASIL, 2013).

A prevalência do tabagismo, que teve sua redução considerada importante para o declínio da mortalidade em outro país (SIEGEL *et al*, 2019), tem no estado uma proporção semelhante à média nacional, assim como a ingesta de bebida alcóolica (BRASIL, 2013). Esses hábitos deveriam ser largamente desestimulados já entre os jovens, principalmente considerando que a mortalidade na faixa etária <45 anos foi a que proporcionalmente mais cresceu no período e a incidência entre os homens também mostrou tendência de elevação.

Para o município de Cuiabá, em relação aos fatores de risco, comparando os dados do VIGITEL, sistema de vigilância de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis, de 2006 e 2017, temos que o percentual de adultos fumantes diminuiu praticamente à metade, de 17,1% em 2006 (23,8% para homens e 10,9% para mulheres) para 8,3% (12,6% entre os homens e 4,4% entre as mulheres), mas no conjunto da população adulta nas capitais do Brasil, houve aumento percentual do tabagismo na faixa etária de maiores de 65 anos. O excesso de peso (Índice de Massa Corporal, IMC \geq 25Kg/m²) teve comportamento inverso, em 2006 o percentual era 45% (51,4% para os homens e 38,5% para as mulheres), mas em 2017 representava 57,4% dos adultos \geq 18 anos em Cuiabá (65,8% para homens e 49,7% para as mulheres), aumento que no conjunto de dados do país ocorreu em todas as idades, independente da escolaridade. A obesidade (IMC \geq 30Kg/m²), acompanhou a mesma trajetória de aumento, 13,6% em 2006 (14,5% dos homens e 12,7% das mulheres) e 22,7% em 2017 (24,6% nos homens e 20,9% na mulheres), o aumento ocorreu em todas as faixas etárias no conjunto dos dados e foi independente da escolaridade (BRASIL, 2007; BRASIL, 2018).

Apesar da redução do tabagismo poder influenciar de forma positiva a incidência no câncer colorretal vista entre as mulheres o aumento do excesso de peso e obesidade agiria de forma oposta e poderia ser um dos fatores que contribuíram para o aumento da

incidência entre os homens e para o fato da redução entre as mulheres ter sido pouco expressiva.

Apesar de não termos dados sobre a variabilidade de fatores de risco no estado, eles poderiam estar relacionados aos resultados encontrados nos modelos espaço temporais de mortalidade. Uma das possibilidades quando se observa aumento de mortalidade seria o aumento de incidência (ARAGUI *et al*, 2019), mas infelizmente não temos os dados de incidência para as diversas microrregiões de saúde.

Essa variação em fatores de risco foi identificada em estudos mundiais como um dos motivos da variabilidade geográfica global da mortalidade (FERLAY *et al*, 2018), e também seria uma forma de explicar o que se espera mundialmente até 2035 (ARAGHI *et al*, 2019). Nessa projeção, em que o Brasil aparece entre os países com aumento de mortalidade, a obesidade, que deve comprometer mais da metade da população da América Latina até 2030 (WEBBER *et al*, 2012), aparece como uma grande preocupação e possível explicação do aumento da mortalidade através do aumento da incidência por exposição a fator de risco. Os autores sugerem que programas de prevenção buscando a conscientização sobre um estilo de vida saudável pode mudar perspectivas futuras (ARAGHI *et al*, 2019) e poderia ser de grande ajuda nos municípios de Cuiabá e Várzea Grande, considerando a evolução da prevalência dos fatores de risco mencionados (BRASIL, 2007; BRASIL, 2018).

A avaliação da distribuição espacial do excesso de peso no país mostrou que o Centro Oeste está entre as regiões com maior prevalência do distúrbio e em estágio mais avançado da transição alimentar e nutricional, ao lado de Sul e Sudeste. Houve correlação positiva entre excesso de peso, IDH e aquisição de alimentos ultraprocessados, e correlação negativa entre excesso de peso e prevalência de domicílios com insegurança

alimentar (VALE *et al*, 2019). O Mato Grosso tem IDH alto (BRASIL, 2013), o que de forma indireta poderia implicar em maior número de pessoas com excesso de peso, o que contribuiria para a maior incidência e mortalidade encontradas.

Uma metanálise sobre a população indígena no Brasil mostrou altas taxas de obesidade e excesso de peso (BALDONI *et al*, 2019), sendo que em 2010, 1,4% da população do estado de Mato Grosso se declarou indígena (BRASIL, 2012).

Foi observada, também, correlação positiva entre mortalidade por câncer colorretal e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) no Brasil, considerando os municípios com mais de 100.000 habitantes (PARREIRA *et al* 2016). O IDHM do estado do Mato Grosso foi considerado alto, mas com áreas de IDHM médio, sendo que em somente três municípios em 2010 o IDHM foi baixo; Nova Nazaré e Campinápolis, ambos na microrregião de Canarana, mesorregião Nordeste e o município de Porto Estrela, microrregião de Tangará da Serra, mesorregião Sudoeste (BRASIL, 2013).

Os municípios do estado de Mato Grosso com mais de 100.000 habitantes são Cuiabá, Várzea Grande, Sinop e Rondonópolis, pelos dados do IBGE de 2015. Os municípios de Cuiabá e Várzea Grande, estão localizados na microrregião de Cuiabá, mesorregião Centro Sul, e apresentaram tendência linear de mortalidade aumentada para os dois sexos e nas duas faixas etárias, além de maior aumento de mortalidade nos modelos espaço-temporais em todos os estratos.

O município de Rondonópolis está inserido na microrregião de mesmo nome, mesorregião Sudeste. A mesorregião Sudeste, quando avaliada pela tendência linear apresentou redução de mortalidade para os homens <45 anos; já, nos diversos modelos

realizados, acompanha o mesmo perfil de aumento de mortalidade que Cuiabá, mas de forma menos pronunciada (Figuras 5 e 6).

O município de Sinop, situado na microrregião Sinop e mesorregião Norte, quando considerada a mesorregião mostrou tendência de redução de mortalidade nas mulheres <45 anos e 45-64 anos, com crescimento em todas as outras faixas etárias. Nos modelos envolvendo sexo e faixa etária, Sinop apresenta aumento de mortalidade em todos os modelos, mais pronunciado em homens que nas mulheres (Figuras 5 a 12).

Os achados a respeito desses municípios com mais de 100.000 habitantes e IDHM alto coincidem com os achados sobre outros municípios brasileiros com o mesmo perfil (PARREIRA *et al* 2016).

Outra particularidade do estado foi ter sido considerado em 2012 o maior consumidor de agrotóxicos do país. Dos dez municípios brasileiros com maior consumo de agrotóxicos por litro, sete estavam no estado do Mato Grosso, três na microrregião de Alto Teles Pires (Sorriso, Nova Mutum e Nova Ubiratã), três em Parecis (Sapezal, Campo Novo do Parecis e Diamantino) e um em Primavera Leste (Campo Verde) (PIGNATI *et al*, 2017). São regiões com aumento de mortalidade nos modelos, mas de forma mais pronunciada na microrregião de Primavera Leste para homens com ≥ 45 anos nos dois modelos e nas três microrregiões nas mulheres com ≥ 45 anos, novamente nos dois modelos.

Outro estudo recente correlacionou o aumento da mortalidade por câncer de cólon no Brasil com o concomitante aumento da venda de pesticidas no país, que ocorreu principalmente nas regiões Sul, Sudeste e Centro Oeste (MARTIN *et al*, 2018).

O aumento da incidência mostra influência do padrão da dieta, prevalência de obesidade e fatores relacionados ao estilo de vida, já a queda da mortalidade, quando

observada nos países desenvolvidos, refletiu uma melhora de sobrevivência pela melhoria no acesso ao tratamento (BRAY *et al*, 2018). Portanto, o contrário disso, ou seja, o aumento da mortalidade como observado no estado do Mato Grosso, pode refletir, em parte, dificuldade de acesso a meios de diagnóstico e tratamento.

Como se sabe a Constituição Federal de 1988 estabeleceu para o país a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), um sistema com financiamento público de acesso universal (BRASIL, 1990), paralelo a isso, parte da população conta ainda com planos de Saúde Suplementar. No estado do Mato Grosso, a parcela da população que poderia contar com outra forma de atendimento à saúde que não o SUS seria em torno de 15-20% da população (BRASIL, 2019), o que coloca o sistema público como o principal meio para prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer colorretal.

Diferente do câncer de mama e colo de útero, para o câncer colorretal o país não dispõe de rastreamento populacional. Sua implementação não foi considerada viável e custo-efetiva; entretanto, foi reconhecida a importância da divulgação dos sinais de alerta para a população e profissionais de saúde e acesso imediato aos meios diagnósticos quando existe a suspeita da doença. Para tanto, seria necessária a ampliação da rede de serviços de endoscopia (BRASIL, 2010).

Existem várias formas de rastreamento, entre elas a pesquisa de sangue oculto nas fezes (BIBBINS-DOMINGO *et al*, 2016), que dependeriam basicamente da existência de um laboratório de análises clínicas, mas a prevenção com retirada de lesões precursoras e o diagnóstico definitivo depende da realização de endoscopia (colonoscopia ou retossigmoidoscopia), principal ferramenta para o diagnóstico (LABIANCA *et al*, 2013).

Pelos dados do Plano de Ação de Atenção Oncológica do estado do Mato Grosso para o período de 2016-2019, considerando a rede de produção de serviços em oncologia,

no ano de 2016, 12 municípios tiveram produção de colonoscopia e/ou retossigmoidoscopia, localizados nas mesorregiões de Norte (microrregiões Alta Floresta, Sinop e Alto Teles Pires), Centro Sul (microrregiões Cuiabá e Alto Pantanal), Nordeste (microrregião Médio Araguaia) e Sudeste (microrregiões Primavera Leste e Rondonópolis) (MATO GROSSO, 2017).

Além da aparente dificuldade para o diagnóstico, considerando as grandes distâncias no estado, o tratamento de quimioterapia é oferecido somente nos municípios de Cuiabá, Sinop, Rondonópolis e Cáceres. Os três primeiros localizados nas microrregiões de mesmo nome e o município de Cáceres, localizado na microrregião de Alto Pantanal (mesorregião Centro Sul) (MATO GROSSO, 2017).

O atendimento de radioterapia é oferecido somente na capital Cuiabá, mas o plano de expansão de radioterapia prevê a instalação de serviço nas microrregiões de Sinop e Rondonópolis. Existe ainda a intenção da implementação de uma Unidade de Alta Complexidade em Tangará de Serra, mas no momento os pacientes são referenciados a região Centro Sul (MATO GROSSO, 2017).

Todas essas dificuldades para diagnóstico e tratamento podem contribuir para o aumento da mortalidade encontrada. Essa disparidade de acesso já havia sido correlacionada com o aumento da mortalidade nas diversas regiões do Brasil (OLIVEIRA *et al.*, 2018) (OLIVEIRA e RÊGO, 2016).

Por outro lado, de forma geral, os modelos mostraram um aumento de mortalidade menos pronunciado nas áreas mais ao Norte e Sudoeste do estado, distantes da região de tratamento e diagnóstico. O resultado observado pode refletir uma menor mortalidade por diferenças na prevalência de fatores de risco, ou até mesmo subnotificação e falha no diagnóstico.

Essas possíveis dificuldades de acesso vistas no estado não justificam o aumento de mortalidade observada em Cuiabá e Várzea Grande. Os resultados de sobrevida, em princípio, também não seriam afetados pelo acesso, já que a maior rede de tratamento está localizada no município, mas possíveis dificuldades de acesso a novas tecnologias podem afetar a sobrevida e aumentar a mortalidade.

Dados como o tempo entre os primeiros sintomas e o acesso ao diagnóstico, ou seja, o tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do tratamento, não estão disponíveis na base de dados do RCBP e não fazem parte da ficha de coleta. Estimaram-se 14% de diminuição na sobrevida global dos pacientes com câncer colorretal para cada quatro semanas de atraso no tratamento adjuvante (BIAGI *et al*, 2011). Outro estudo avaliando somente o câncer de cólon estimou que atrasos acima de seis semanas poderiam interferir com o ganho na sobrevida advindo da quimioterapia adjuvante e aumentar a mortalidade, mas os autores admitem que existem limitações no estudo, uma delas seria a utilização de diferentes tipos de quimioterapia, a outra seria de que, por se tratar de estudo retrospectivo, pode ter havido viés de seleção (SUN *et al*, 2016).

Estudo retrospectivo, considerando pacientes com câncer de cólon estágio III, mostrou que pacientes que têm o tratamento adjuvante retardado para além de oito semanas apresentam pior resultado em sobrevida global. O retardo do início do tratamento foi mais frequentemente encontrado nos pacientes com mais de 65 anos, ressecção de emergência, complicações no pós operatório (fístula na anastomose e/ou hospitalização prolongada após cirurgia), tipo de cirurgia (aberta ou laparoscópica), encaminhamento para adjuvância em outro serviço diferente do local da realização da cirurgia (BOS *et al*, 2015).

Os resultados dos modelos de sobrevida aqui apresentados mostraram que, utilizando estimação Kaplan–Meier, a pior sobrevida foi vista nos pacientes com >74 anos (51,6%), já na faixa entre 65-74 anos a sobrevida foi a mesma dos pacientes mais jovens (<45 anos), 56,9%. Para a *net survival*, os piores resultados de sobrevida foram para os pacientes com >74 anos (39%) e 65-74 anos (43,6%).

Seria possível que na população da área de abrangência do RCBP de Cuiabá e Várzea Grande, parte do resultado de sobrevida observado nos idosos esteja relacionado a demora do início do tratamento. Apesar de algumas controvérsias por serem pouco representados nos estudos de adjuvância, estudo mais recente mostra benefício do tratamento mesmo entre os com 70 anos ou mais (HALLER *et al*, 2015). Existem ainda evidências de que, além de não estarem bem representados nos estudos clínicos, os idosos com câncer colorretal tendem a ser subestadiados e subtratados (KIM, 2015). Pacientes mais idosos, com indicação de tratamento, mereceriam, portanto, um olhar especial que poderia acarretar melhora de sobrevida.

Da mesma forma que a não separação pelos tipos de tratamento a que os pacientes foram submetidos pode representar um viés no estudo de Sun e colaboradores é inegável que o tratamento representa um fator importante para a sobrevida dos pacientes com câncer colorretal. O presente estudo identificou que a sobrevida quando comparados os pacientes diagnosticados no primeiro período (2000-2004) com os do segundo período (2005-2009), teve aumento, mesmo que não significativo.

Muitas foram as evoluções no campo da quimioterapia para o câncer colorretal nos últimos anos e esse aumento da sobrevida na comparação dos períodos poderia, em parte, estar correlacionado com a melhoria ocorrida pela incorporação de novas drogas. O acesso, entretanto, não seria homogêneo, um exemplo disso seria a introdução da

oxaliplatina na adjuvância. A droga, desde 2004, foi considerada a melhor opção para o tratamento adjuvante dos paciente com câncer de cólon (ANDRÉ *et al*, 2004), mas o acesso aos pacientes do SUS foi possível com o aumento do valor do código da Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) que ocorreu somente em 2010 (BRASIL, DATASUS, SIGTAP, 2019).

Para o tratamento de segunda linha da doença metastática do câncer colorretal a possibilidade da inclusão de drogas como oxaliplatina, irinotecan e capecitabina ocorreu após os valores restituídos da APAC terem sido alterados em 2008 (BRASIL, 2019). Essas drogas têm indicação para o tratamento do câncer colorretal metastático e sua utilização significou aumento de sobrevida nesses pacientes com doença avançada (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2019). Essa mudança pode ter representado alguma melhora na sobrevida dos pacientes diagnosticados no segundo período do tratamento.

As medicações conhecidas como anticorpo anti-VEGF, que tiveram sua primeira classe de drogas aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2005, e classe conhecida como anticorpo anti-EGFR, que teve o primeiro medicamento aprovado em 2006 (BRASIL, 2019), ainda representam desafios para os pacientes assistidos pelo SUS por seu custo elevado.

Mas, mesmo com todas as possíveis dificuldades do SUS, coincidentemente com o que foi observado pelo estudo CONCORD para o Brasil (ALLEMANI *et al*, 2018), houve melhora na sobrevida no decorrer do tempo.

Importante lembrar que o estudo CONCORD, publicado mais recentemente, avaliou um período maior, 2000-2014, e dividiu a avaliação em três períodos, no último período, 2010-2014, o Brasil apresentou piora de sobrevida para câncer de cólon e reto

comparado ao anterior. Infelizmente, os resultados do Brasil ainda são bastante inferiores a outros países que chegam a apresentar sobrevida superior a 70% (ALLEMANI *et al*, 2018).

A informação sobre estadiamento consta da ficha de registro, basicamente como doença localizada ou metastática, mas do total de casos analisados, 283 casos não tinham a informação sobre extensão. Na função de sobrevida causa específica, quando foi utilizado o modelo de Kaplan–Meier, foi feita a análise por doença localizada e metastática, mas os resultados não foram significativos, não tendo sido apresentados os resultados no Capítulo anterior. Apesar da importância do estadiamento para a sobrevida e mortalidade, considerando o grande número de dados faltantes, acredita-se que o resultado não seria confiável.

Foi observada melhor sobrevida entre as mulheres nos dois modelos, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Padrão semelhante foi encontrado em outro estudo (ALSANEA *et al*, 2015), mas o oposto foi observado no Reino Unido (CANCER RESEARCH UK, 2014). Em relação a incidência e mortalidade, outros estudos mostraram que elas devem ser maiores entre homens (SERRA e FORMAN, 2016; OLIVEIRA e RÊGO, 2016), apesar de um deles ter mostrado maior estabilidade após 2006 (SOUZA *et al*, 2014). A diferença entre sexos nos dados aqui apresentados aparece principalmente na incidência que globalmente tem aumentado mais no sexo masculino.

O melhor resultado de sobrevida observado para o município de Cuiabá em relação a Várzea Grande pode estar relacionado novamente ao pequeno número de casos analisados do município de Várzea Grande, 162 casos do total. De qualquer forma, essa diferença não se mostrou estatisticamente significativa.

A estimação de Kaplan–Meier utilizada descreve a mortalidade atribuída a doença em estudo, apesar do uso mais frequente de *net survival* e sobrevida relativa nos dados de registro de câncer de base populacional. Como foi possível a conferência dos óbitos através do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), acredita-se que tal procedimento possa trazer informações adicionais de sobrevida global pela doença (PERME *et al*, 2016). Foi observada sobrevida padronizada de 47,7% no Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande. Nos dados de sobrevida do CONCORD, para o Brasil os números revelaram melhor sobrevida para o câncer de cólon em relação ao câncer de reto, optou-se pela não distinção nos dados aqui apresentados.

Muito se discute sobre a método a ser escolhido para a avaliação de sobrevida em banco de dados de registro de câncer de base populacional. No presente estudo optou-se pela abordagem através da *net survival*, mesmo após a realização também de estimativas pelos métodos Ederer I e Ederer II, pois é o método usado no CONCORD, estudo global de sobrevida por câncer e que também analisa os dados do RCBP de Cuiabá e Várzea Grande. Estudo que comparou o método de *net survival* e sobrevida relativa pelo método Ederer II, mostrou que ambos têm boa performance, mas talvez o método por *net survival* deva ser avaliado com cautela em seguimentos longos, o que não seria o caso do estudo, pois foi utilizada censura em 5 anos (SEPPÄ *et al*, 2015).

A proximidade dos resultados dos diversos métodos foi apresentada na Figura 24 onde fica demonstrado que a principal diferença é vista não entre os métodos de sobrevida relativa e *net survival*, mas quando comparamos esses resultados ao método de estimação Kaplan–Meier, mas seria de se esperar já que nesse método somente o óbito pelos CIDs de interesse foram considerados FALHAS.

7 Limitações do estudo

O fato de estar baseado em dados secundários pode ser considerado uma limitação do estudo, pois os dados estão sujeitos a subnotificação, erros de codificação e preenchimento; entretanto, tem havido melhora progressiva na qualidade dos dados secundários no Brasil, mas ela ocorre de forma heterogênea (LIMA e QUEIRÓZ, 2014).

Os fatores de risco como dieta, obesidade, tabagismo e fatores socioeconômicos não foram incluídos nos modelos autorregressivos para estimação de tendência de mortalidade espaço-temporal e também não estão acessíveis nos dados do Registro de Câncer de Base Populacional. O mesmo ocorre em outros estudos (ETXEBERRIA *et al*, 2014; LÓPEZ-ABENTE *et al*, 2014; UGARTE *et al*, 2012), o que não invalida seus achados. Áreas para possíveis intervenções podem ser identificadas em estudos espaço-temporais (UGARTE *et al*, 2012) mesmo sem esses dados. Dados como escolaridade, raça, ocupação e extensão da doença apresentavam um grande número de dados faltantes no RCBP, levando a não utilização dessas informações.

Os fatores de risco relacionados ao tratamento, como tipo de cirurgia, disponibilidade e tipo de quimioterapia, adjuvante ou paliativa, sequência, tempo até início do tratamento, também não foram considerados, por não se ter possibilidade de acesso aos mesmos, por não constarem do RCBP. A importância desses fatores, principalmente na sobrevivência, foi anteriormente discutida e poderia ajudar na compreensão dos resultados encontrados.

8 Considerações Finais/ Propostas

Globalmente, diferenças sociais, econômicas, e na prevalência de fatores de risco ou proteção estão relacionadas às diferenças de incidência e mortalidade por câncer observadas nos estudos de ordem mundial (BRAY *et al*, 2018). O mesmo deve ser pensado em escalas menores, como o estado do Mato Grosso. Tentar identificar a existência de diferenças entre as microrregiões do estado trata-se de um passo inicial no entendimento e caracterização do problema.

A possibilidade de evidenciar diferenças parte da premissa de existência de um sistema de informação que deve ser alimentado de forma contínua e criteriosa. Não obstante o esforço do pessoal envolvido nos RCBP no país, as bases de dados brasileiras são consideradas menos confiáveis por iniciativas de estudos internacionais como o CONCORD.

Acredita-se que por se tratar de um registro não para um tipo de câncer, mas todos, aumentar o número de dados a serem coletados não seria viável, mas a ausência de dados como cor da pele, extensão de doença e divergências com o Sistema de Informação sobre Mortalidade poderiam ser minimizados, o que corresponderia a uma maior credibilidade dos resultados e a uma maior amplitude no que poderia ser analisado em futuros estudos. As fontes que fornecem os dados, assim como os profissionais responsáveis por prontuários, também devem ser alertadas para a importância da completude das informações a serem fornecidas.

De qualquer forma a existência de um Registro de Câncer de Base Populacional já mostra uma preocupação com o bom atendimento à população.

É importante ainda reconhecer que em um estado com dimensões tão grandes e em um país com tantas dificuldades de infraestrutura e força de trabalho capacitada, talvez

o rastreamento populacional nunca ocorra, mas campanhas de conscientização e alerta a respeito da doença e fatores de risco podem impactar de alguma forma na incidência e também em mortalidade e sobrevida por trazerem diagnósticos mais precoces.

Em termos de gestão, face aos resultados encontrados, se vê aqui como um desafio a ser vencido o aumento da oferta de radioterapia, hoje presente somente em Cuiabá, e da oferta de quimioterapia, presente em Cuiabá, Rondonópolis e Sinop, e uma melhor distribuição dos serviços no estado. Como já descrito, se acredita que o rastreamento populacional não seria viável, mas uma atenção especial à doença na forma de campanhas de conscientização sobre sinais e sintomas seria possível.

Importante ainda, em relação aos municípios de Cuiabá e Várzea Grande, seria buscar uma melhora para a sobrevida da doença. Os resultados não foram diferentes dos observados para o Brasil (ALLEMANI et al, 2018), mas nos levam a considerar que seria importante um olhar atento na busca de possíveis dificuldades para o diagnóstico e tratamento do câncer colorretal.

Referências

- ABDELSATTER, Z.M. *et al.* Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening. **Cancer**, v. 122, n. 6, p. 929-934, 2016.
- AHMAD, O.B. *et al.* Age standardization of rates: a new WHO standard. Disponível em: <<http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>>. Acesso em 28 de outubro de 2017.
- AHNEN, D.J. *et al.* The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 2, p. 216-224, 2014.
- ALLEMANI, C. *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). **The Lancet**, v. 385, p. 977–1010, 2015.
- ALLEMANI, C. *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**, v. 391, n. 10125, p. 1023-1075, 2018.
- ALSANEA, N. *et al.* Colorectal cancer in Saudi Arabia: Incidence, survival, demographics and implications for national policies. **Annals of Saudi Medicine**, v. 35 (n.3), p. 196-202, 2015.
- AMERINAN CANCER SOCIETY, Colorectal cancer. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html>>. Acesso em 31 de agosto de 2019.
- ANDRÉ, T. *et al.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. **New England Journal of Medicine**, 350, n. 23, p. 2343-2351, 2004.
- ANTUNES, L.; SANTOS, L.L.; BENTO, M.J. Survival from cancer in the north region of Portugal: results from the first decade of the millennium. **European Journal of Cancer Prevention** v. 26, S170-S175, 2017.
- ARAGHI, M. *et al.* Global trends in colorectal cancer Mortality: projections to the year 2035. **International Journal of Cancer**, v. 144, p. 2992-3000, 2019.
- ARNOLD, M. *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, v. 66, n. 4, p.683-691, 2016.
- BALDONI, N.R. *et al.* Prevalence of overweight and obesity in the adult indigenous population in Brazil. **Diabetes & Metabolic Syndrome; Clinical Research & Reviews**, v.13, n.3, p. 1705-1715, 2019.
- BIAGI, J.J. *et al.* Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. **JAMA**, v.305, v. 22, p. 2335-2342, 2011.
- BIBBINS-DOMINGO, K. *et al.* Screening for colorectal cancer US Preventive Services Task Force recommendation statement. **JAMA**, v. 315, n. 23, p. 2564-2575, 2016.
- BIVAND, R.; PIRAS, R. Comparing Implementations of Estimation Methods for Spatial Econometrics. **Journal of Statistical Software**, vol. 63, n. 18, p. 1-36, 2015.

BOS, A.C.R.K. *et al.* Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survive among patients with stage III colon cancer. **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 17, p. 2553-2561, 2015.

BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br>>. Acesso em 04 de maio de 2019.

_____, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em: <<http://www.portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em 10 de maio de 2019.

_____, ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO. Disponível em: <<http://atlasbrasil.org.br/2013/>>. Acesso em 27 de abril de 2019.

_____, CONSTITUIÇÃO 1988. Constituição da República Federativa do Brasil: promulgada em 5 de outubro de 1988. 4. ed. São Paulo: Saraiva, 1990.

_____, COORDENAÇÃO GERAL DE INFORMAÇÕES E ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA – CGIAE. Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM Consolidação da base de dados de 2011. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sim/Consolida_Sim_2011.pdf>. Acesso em 14 de setembro de 2019.

_____, FUNDAÇÃO NACIONAL DO ÍNDIO. Disponível em: <<http://www.funai.gov.br>>. Acesso em 10 de maio de 2018.

_____, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Portal Brasil. Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/v3/cidades/home-cidades>> Acesso em 09 de maio de 2018.

_____, 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 de Federação. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv91110.pdf>>. Acesso em 10 de maio de 2018.

_____, INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Os indígenas no Censo Demográfico de 2010, primeiras considerações com base no critério cor ou raça. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/indigenas/indigena_censo2010.pdf>. Acesso em 02 de janeiro de 2019.

_____, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em 10 de dezembro de 2018.

_____, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, disponível em: <<https://www.inca.gov.br/BasePopIncidencias/Home.action>>. Acesso em 10 de dezembro de 2018.

_____, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, ESTIMATIVA 2018, Incidência de câncer no Brasil, disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>>. Acesso em 17 de dezembro de 2018.

_____, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>>. Acesso em 31 de agosto de 2019.

_____, MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 3.535, DE 2 DE SETEMBRO DE 1998. Disponível em:
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3535_02_09_1998_revog.html>. Acesso em 17 de dezembro de 2018.

_____, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Normas e Manuais Técnicos Cadernos de Atenção Primária, n. 29. Disponível em:
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf> . Acesso em 05 de maio de 2019.

_____, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da Saúde. Disponível em:
<<http://www.datasus.saude.gov.br>>. Acesso em 26 de maio de 2017.

_____, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, volume 3 - Rio de Janeiro: INCA, 2003. Disponível em
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cancer_brasil_dados.pdf>. Acesso em 15 de setembro de 2018.

_____, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2017. Disponível em:
<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf>. Acesso em 04 de abril de 2019.

_____, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2006. Disponível em: <
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2006.pdf> Acesso em 04 de abril de 2019.

BRAY, F. *et al.* Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, p. 394–424, 2018.

BREEN, N. *et al.* Assessing disparities in colorectal cancer mortality by socioeconomic status using new tools: health disparities calculator and socioeconomic quintiles. **Cancer Causes Control**, v. 28, n.2, p. 117-125, 2017.

BRENNER, D. R. *et al.* Increasing colorectal cancer incidence trends among younger adults in Canada. **Preventive Medicine**, v. 105, p. 345-349, 2017.

BRENNER, H. *et al.* Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 113, p. 101-106, 2016.

BUSTAMANTE-TEIXIRA, M.T.; FAERTEIN, E.; LATORRE, M.R. Técnicas de análise de sobrevivência. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 579-594, 2002.

CAMPOS-SÁNCHEZ, S.M. *et al.* Sepervivência de câncer colorrectal en un centro oncológico de Colombia. Estudio de cohorte histórica. **Revista de Gastroenterología de México**. (in press). 2018.

CANCER RESEARCH UK. Bowel cancer survival statistics. Disponível em:
<<https://www.cancerresearchuk.org>>. Acesso em 11 de maio de 2019.

CARVALHO, M.S. *et al.* Estimación não paramétrica. In: CARVALHO, MS (org). *Análise de Sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. 2º ed.rev.amp. Rio de Janeiro. Editora Fiocruz, 2011.

CHIANG, C.J. *et al.* Incidence and survival of adult cancer patients in Taiwan, 2002-2012. **Journal of the Formosan Medical Association**, v.115 (12), p. 1076-1088, 2016.

CHO, H. *et al.* Estimating relative survival for cancer patients from the SEER Program using expected rates based on Ederer I versus Ederer II method. Disponível em: <<https://surveillance.cancer.gov/reports/tech2011.01.pdf>>. Acesso em 23 de fevereiro de 2019.

CLARO, R.M. *et al.* Consumo de alimentos não saudáveis relacionados a doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: Pesquisa nacional de Saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** v. 24, n. 2, p. 257-65, 2015.

CLÈRIES, R. *et al.* Contribution of changes in demography and in the risk factors to the predicted pattern of cancer mortality among Spanish women by 2022. **Cancer Epidemiology**, v. 40, p. 113-118, 2016.

COLOSIMO, E.A.; GIOLO, S.R. Análise de sobrevida aplicada. Editora Edgard Blücher. 1ª edição, São Paulo, 2006.

CORAZZIARI, I.; QUINN, M.; CAPOCACCIA, R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. **European Journal of Cancer**, v.40, n. 15, p. 2307-2316, 2004.

DI CARLO, V. *et al.* Life tables for the CONCORD programme. Disponível em: <<http://csg.lshtm.ac.uk/life-tables>>. Acesso em 06 de dezembro de 2018.

DIEZ, M.D.; BARR, C.D.; ÇETINKAYA-RUNDEL, M. Openintro Statistics Third Edition. Disponível em: <<http://www.openintro.org>>. Acesso 15 de novembro de 2015.

DOLL, R.; COOK, P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. **International Journal of Cancer**, v. 2, n. 3, p. 269-279, 1967.

DOUAIHER, J. B. *et al.* Colorectal cancer – global burden, trends and geographical variations. **Journal of Surgical Oncology**, v. 115, n. 5, p. 619-630, 2017.

DUTRA, V.G.P.; PARREIRA, V.A.G.; GUIMARÃES, R.M. Evolution of mortality for colorectal cancer in Brazil and regions, by sex, 1996-2015. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, n. 1, p. 61-65, 2018.

ELLIS, L.; *et al.* Cancer incidence, survival and mortality: Explaining the concepts. **International Journal of Cancer**, V. 135, p. 1744-1784, 2014.

ETXEBERRIA, J. *et al.* Age-and sex-specific spatio-temporal patterns of colorectal cancer mortality in Spain (1975-2008). **Population Health Metrics**, v. 12, n. 17, p. 1-11, 2014.

FARKAS, K.; SZÜCS, M., NYÁRI, T.A. Trends in gastrointestinal cancer mortality rate in Hungary. **Pathology Oncology Research**, v. 22, n. 4, p. 681-688, 2016.

FAVORITI, P. *et al.* Worldwide burden of colorectal cancer: a review. **Update Surgery**, v. 68, n. 1, p. 7-11, 2016.

FAIVRE, J. *et al.* Trends in *net survival* from colon cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 26, p. S40-47, 2017.

- FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancer in 2018. **European Journal of Cancer**, v.103, p. 356-387, 2018.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. PROADESS. Disponível em: <<https://www.proadess.icict.fiocruz.br>>. Acesso em 05 de maio de 2019.
- GAFFÉO, N. *et al.* A Log-Rank type test to compare *Net survival* Distributions. **Biometrics**, v.72(3), p. 760–769, 2016.
- GLYNNE-JONES, R. *et al.* Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of oncology**, v. 28, Suppl. 4, p. 22-42, 2017.
- GUERRA, M.R. *et al.* Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, supl. 1, pag. 102-115, 2017.
- HALLER, D.G. *et al.* Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 4, p. 715-725, 2015.
- HAMRA, G.; MACLEHOSE, R.; RICHARDSON, D. Markov Chain Monte Carlo: an introduction for epidemiologists. **International Journal of Epidemiology**, v. 42, p. 627-634, 2013.
- HASHIM, D. *et al.* The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. **Annals of Oncology**, v. 27, p. 926–933, 2016.
- HUXLEY, R.R. *et al.* The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. **International Journal of Cancer**, v. 125, n. 1, p. 171–80, 2009.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Cancer incidence in five continents Volume IX. IARC Scientific Publications No.160. Lyon: IARC; 2007.
- JASPERSON, K.W. *et al.* Hereditary and Familial Colon Cancer. **Gastroenterology**, v. 138, n. 6, p. 2044–2058, 2010.
- JAWED, I. *et al.* Colorectal cancer survival gains and novel treatment regimens. **JAMA Oncology**, v. 1, n. 6, p. 787-795, 2015.
- JOHNSON, C.M. *et al.* Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. **Cancer Causes Control**, v. 24, n. 6, p. 1207–1222, 2013.
- KIM, J.H. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 17, p. 5158-5166, 2015.
- LABIANCA, R. *et al.* Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of oncology**, v. 24, Suppl. 6, p. 64-72, 2013.
- LAPAGE, C. *et al.* Trends in *net survival* from rectal cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 26, p. S48-55, 2017.

- LEE, D. CARBayes: An R package for Bayesian spatial modelling with conditional autoregressive priors. **Journal of Statistical Software**, v. 55, n. 13, p. 1-24, 2013.
- LEE, D.; RUSHWORTH, A.; NAPIER, G. Spatio-temporal areal unit modelling in R with conditional autoregressive prior using the CARBayesST Package. Disponível em: <<https://cran.r-project.org/web/packages/CARBayesST/vignettes/CARBayesST.pdf>>. Acesso em 28 de outubro de 2017.
- LIMA, E.E.C.; QUEIROZ, B.L. Evolution of the deaths registry system in Brazil: associations with changes in the mortality profile, under-registration of death counts, and ill-defined causes of death. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 8, p. 1721-1730, 2014.
- LÓPEZ-ABENTE, G. *et al.* Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. **BioMed Central Cancer**, v. 14, p. 535-550, 2014.
- MA, H. *et al.* Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. **Pathology**, v. 50, n. 1, p. 49–59, 2018.
- MARSHALL, D.C. *et al.* Trends in UK regional cancer mortality 1991-2007. **British Journal of Cancer**, v. 114, p. 340-347, 2016.
- MARTIN, F.L. *et al.* Increased exposure to pesticides and colon cancer: Early evidence in Brazil. **Chemosphere**, v. 208, p. 623–31, 2018.
- MATO GROSSO, Governo de Mato Grosso. Disponível em: <<http://www.mt.gov.br>>. Acesso em 02 de janeiro de 2019.
- _____, Plano Estadual de Saúde PES-MT 2016-2019. Disponível em: <<http://www.saude.mt.gov.br/arquivo/8101>>. Acesso em 03 de maio de 2019.
- _____, Plano de ação da atenção oncológica no estado do Mato Grosso. Disponível em: <<http://www.saude.mt.gov.br/arquivo/7317>>. Acesso em 04 de maio de 2019.
- MICROSOFT CORPORATION. Microsoft office home & student 2013.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Anal Carcinoma. Version 1.2019. Disponível em:< https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf>. Acesso em 11 de maio de 2019.
- _____, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Colon Cancer. Version 1.2019. Disponível em:< https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf>. Acesso em 11 de maio de 2019.
- _____, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Rectal Cancer. Version 1.2019. Disponível em:< https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf>. Acesso em 11 de maio de 2019.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. SEER Cancer Statistics Review 1975-2015: Technical Notes. Disponível Em: <<http://www.seer.cancer.gov>>. Acessado em 13 de maio de 2018.
- NATIONAL COLLABORATING CENTRES FOR PUBLIC HEALTH. More than just numbers: Exploring the concept of “burden of disease”. Disponível em:

<https://nccid.ca/wp-content/uploads/sites/2/2016/07/ExploringBoD_E.pdf>. Acesso em 26 de agosto de 2019.

OLIVEIRA, M.M. *et al.* Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, e180012, 2018.

OLIVEIRA, A.G. *et al.* Incidence and Mortality from colon and rectal cancer in Midwestern Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.19, n. 4, p. 779-790, 2016.

OLIVEIRA, R.C.; RÊGO, M.A.V. Mortality risk of colorectal cancer in Brazil from 1980 to 2013. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.53, n. 2, p. 76-82, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Manual de classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde, 10ª revisão. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português; 1995.

PAGANO, M e GAUVREAU, K. Regressão linear simples. In: Bioestatística, ed. Thomson Learning Ltda, 2004.

PARREIRA, V.G.; MEIRA, K.C.; GUIMARÃES, R.M. Socioeconomics differentials and mortality from colorectal cancer in large cities in Brazil. **Ecancermedicalscience** v.10, p 614, 2016.

PATEL, P; DE, P. Trends in colorectal cancer incidence and related lifestyle risk factors in 15-49-year-olds in Canada, 1969-2010. **Cancer Epidemiology**, v. 42, p. 90-100, 2016.

PERME, M. P. *et al.* An approach to estimation in relative survival regression. **Biostatistics**, v. 10, n. 1, p. 136-146, 2009.

PERME, M.P.; STARE, J.; ESTÈVE, J. On estimation in relative survival. **Biometrics**, v. 60, p. 113-120, 2012.

PERME, M.P.; ESTÈVE, J.; RACHET, B. Analysing population-based cancer survival – settling the controversies. **BMC Cancer**, v.16, p. 933, 2016

PERME, M.P.; PAVLIČ, K. Nonparametric Relative Survival Analysis with the R package relsurv. *Journal of Statistical Software*, v. 87 (8), p. 1-27, 2018.

PIGNATI W.A. *et al.* Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil; uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 10, p. 3281-3293, 2017.

RACHET B. *et al.* Multivariable flexible modelling for estimating complete, smoothed life tables for sub-national populations. **BMC Public Health**, v. 15, p. 1240, 2015.

R Development Core Team: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. Disponível em: <<https://www.r-project.org>>. Acesso em 12 de julho de 2017.

RECLINK III, Relacionamento Probabilístico de Registros. Concepção e programação: CAMARGO JUNIOR, K.R.; COELI, C.M.

SEPPÄ, K.; HAKULIEN, T.; POKHREL, A. Choosing the *net survival* method for cancer survival estimation. **European Journal of Cancer**, v. 51, p. 1123-1129, 2015.

- SIEGEL, R.L.; MILLER, K.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 1, p. 7-30, 2018.
- SIEGEL, R.L.; MILLER, K.; JEMAL, A. Cancer statistic, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, p. 7-34, 2019.
- SIERRA, M.S.; FORMAN, D. Burden of colorectal cancer in Central and South America. **Cancer Epidemiology**, v. 44 S, p.S74-S81, 2016.
- SOUZA, D.L. *et al.* Colorectal cancer mortality in Brazil: predictions until the year 2025 and cancer control implications. **Diseases of the colon & rectum**, v. 57, n.9, p. 1082-1088, 2014.
- STATISTICAL PACKAGE FOR THE SOCIAL SCIENCES, version 15.0 (SPSS Inc., Chicago), 2006.
- STROUP, A.M. *et al.* The Impact of State-Specific Life Tables on Relative Survival. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, v. 49, p. 218-227, 2014.
- SUN, Z. *et al.* Determining the optimal timing for initiation of adjuvant chemotherapy after resection for stage II and III colon cancer. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 59, n. 2, p. 87-93, 2016.
- UGARTE, M. D. *et al.* Gender-specific spatio-temporal patterns of colorectal cancer Incidence in Navarre, Spain (1990-2005). **Cancer Epidemiology**, v. 36, p. 254-262, 2012.
- VALE, D. *et al.* Correlação especial entre o excesso de peso, aquisição de alimentos ultraprocessados e o desenvolvimento humano no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, n. 24, v. 3, p. 983-996, 2019.
- VAN CUTSEM, E. *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of oncology**, v. 25, Suppl. 3, p. 1-9, 2014.
- VAN STEENBERGEN, L. *et al.* Improved survival of colon cancer due to improved treatment and detection: a Nationwide population-based study in The Netherlands 1989-2006. **Annals of oncology**, v. 21, p. 2206-2212, 2010.
- VERMELHO, L.L.; COSTA, A.J.L.; KALE, P.L. Indicadores de Saúde. In: Epidemiologia. MEDRONHO R. A. Livraria Atheneu, 2003.
- WEBBER, L. *et al.* High rates of obesity and non-communicable diseases predicted across Latin America. **Plos One**, v. 7 (8), e39589, 2012.
- WELCH, H.G.; SCHWARTZ, L.M.; WOLOSHIN, S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? **Jama**, v. 282, n. 22, p. 2975-2978, 2000.
- WOLF, A.M.D. *et al.* Colorectal Cancer Screening for Average-Risk Adults: 2018 Guideline update from the American Cancer Society. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, n.68, v. 4, 250-281, 2018.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (WCRF/AICR). Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global perspective. Continuous Project Expert Report 2018. Disponível em: <<https://www.wcrf.org/sites/default/files/Summary-third-expert-report.pdf>>. Acessado em 22 de dezembro de 2018

Anexos

ANEXO 1 – Resposta à solicitação de liberação dos dados



GOVERNO DE
MATO GROSSO
ESTADO DE TRANSFORMAÇÃO

BR 589-5500 - RUA D. QUADRA 22, LOTE DE BLOCO 05
CENTRO POLITICO ADMINISTRATIVO - CPA
78.050-970 - CUIABA-MATO GROSSO

MATO GROSSO, ESTADO DE TRANSFORMAÇÃO.

WWW.MT.GOV.BR

OFICIO Nº 027/COVEP/SVS/SES-MT

Cuiabá-MT, 10 de abril de 2017.

Para: **Dr Ronaldo Rocha Bastos** – Departamento de Estatística – Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF/MG

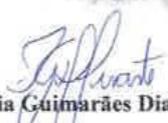
Christiane Maria Meurer Alves – Pesquisadora – UFJF/MG

Prezados,

Em resposta a solicitação de dados identificados dos casos incidentes de câncer colorretal no período de 2000 a 2009 e os dados do Sistema de Mortalidade (SIM) identificados de 2000 a 2014, para estudo sobre a incidência, mortalidade e sobrevida do câncer colorretal com os dados do Registro de Câncer de Base Populacional dos municípios de Cuiabá e Várzea Grande e ainda a mortalidade por câncer colorretal no Estado do Mato Grosso e suas diversas regiões.

Ciente de que a metodologia utilizada será desenvolvida respeitando as diretrizes gerais que garantem a confidencialidade dos dados de base nominais e conforme resolução **CNS 466/2012** e demais resoluções complementares, autorizamos a utilização dos dados do Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) e do Sistema de Mortalidade (SIM) no período mencionado para a realização da referida pesquisa, e os dados estarão disponíveis após o envio do comprovante da aprovação pelo comitê de ética.

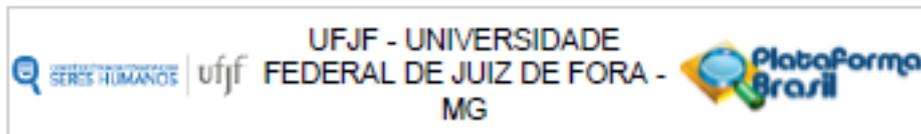
Aproveitamos a oportunidade para solicitar a apresentação dos resultados ao final da pesquisa.


Flavia Guimarães Dias

Coordenadora Vig. Epidemiológica


Alexandre Peron da Luz

Gerência de Informação Análise e Ações
Estratégias em Vigilância Epidemiológica



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Incidência, Sobrevida e Mortalidade por Câncer Colorretal

Pesquisador: CHRISTIANE MARIA MEURER ALVES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66979017.0.0000.5147

Instituição Proponente: NATES - NÚCLEO DE ACESSORIA, TREINAMENTO E ESTUDOS EM SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.046.497

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto esta clara, detalhada de forma objetiva, descreve as bases científicas que justificam o estudo, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, Item III.

Objetivo da Pesquisa:

O Objetivo da pesquisa está bem delineado, apresenta clareza e compatibilidade com a proposta, tendo adequação da metodologia aos objetivos pretendido, de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013, Item 3.4.1 - 4.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo e estão adequadamente descritos, considerando que os indivíduos não sofrerão qualquer dano ou sofrerão prejuízo pela participação ou pela negação de participação na pesquisa e benefícios esperados. A avaliação dos Riscos e Benefícios estão de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, Itens III; III.2 e V.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na

Endereço: JOSÉ LOURENÇO KELMER S/N
Bairro: SÃO PEDRO CEP: 36.036-900
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

Continuação do Parecer: 2.046.497

resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 Item 3.3 letra a; e 3.4.1 Item 16. Apresenta o TERMO DE DISPENSA DO TCLE de acordo com a Resolução CNS 466 de 2012, Item: IV.8. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 Item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: Abril de 2019.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_900419.pdf	11/04/2017 17:16:20		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	11/04/2017 17:15:39	CHRISTIANE MARIA MEURER ALVES	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	11/04/2017 17:13:35	CHRISTIANE MARIA MEURER ALVES	Aceito
Projeto Detalhado	Projeto.doc	11/04/2017	CHRISTIANE MARIA	Aceito

Endereço: JOSÉ LOURENÇO KELMER SN
Bairro: SÃO PEDRO CEP: 35.036-900
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



ufjf

UFJF - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE JUIZ DE FORA -
MG



Continuação do Parecer: 3.048.497

/ Brochura Investigador	Projeto.doc	15:15:39	MEURER ALVES	Aceito
Outros	autorizacao.pdf	11/04/2017 15:12:01	CHRISTIANE MARIA MEURER ALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

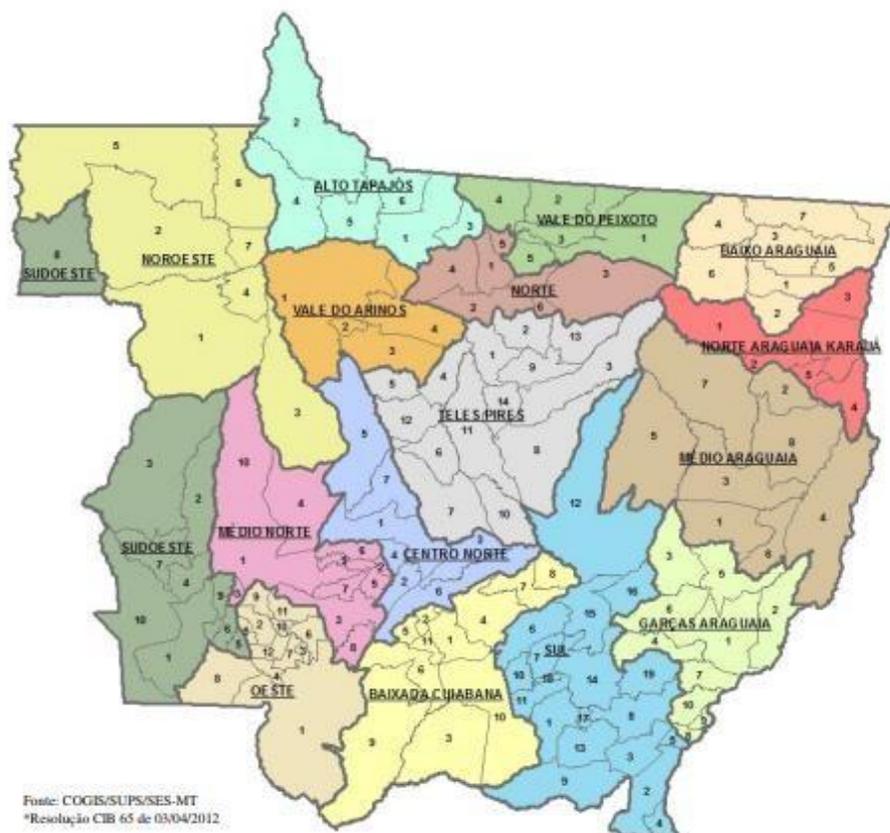
JUIZ DE FORA, 04 de Maio de 2017

Assinado por:

Lainer Augusta da Cunha Serrano
(Coordenador)

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER SN
Bairro: SAO PEDRO CEP: 35.035-900
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

ANEXO 3 – Mapa das regiões de Saúde do Estado do Mato Grosso (Fonte: Plano Estadual de Saúde PES-MT 2016-2019)



APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Números dos indicadores de qualidade do Registro de Câncer de Base Populacional de Cuiabá e Várzea Grande, período 2000-2009, tabela montada com os números do tabulador de informações disponível na página do Instituto Nacional de Câncer.

Parâmetros	Todas as categorias		CIDs de interesse (C18-C20)	
	Número absoluto	Número relativo	Número absoluto	Número relativo
Diagnóstico histológico (Primário e Metástase) em mais de 70% dos casos	14091/16208	86,94%	687/770	89,22%
Menos de 20% dos casos com notificação do óbito somente através do atestado de óbito	1461/16208	9,01%	58/770	7,53%
Idade ignorada em menos de 10% dos casos	256/16208	1,58%	7/770	0,91%
Localização inespecífica em menos de 10% dos casos (C80 pela definição do INCA)	379/16208	2,34%	Não se aplica	Não se aplica

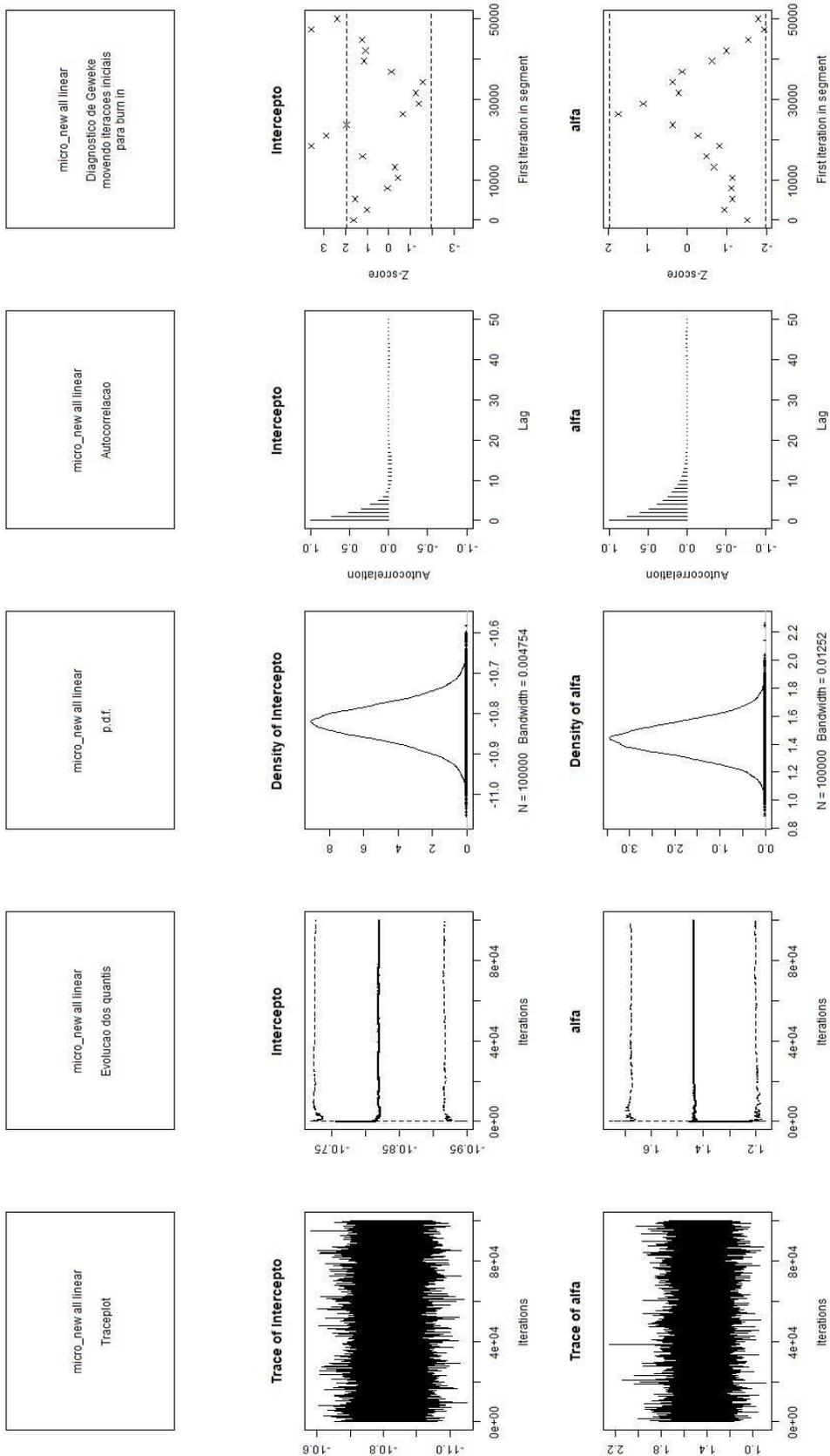
Fonte: Instituto Nacional de Câncer

APÊNDICE 2 – Análise espaço-temporal pela estatística de Moran – Anos com significância para o Índice de Moran ($p < 0,05$)

Modelo	Ano
Macrorregiões	-
Macrorregiões, sexo 0 (masculino)	1997, 2004
Macrorregiões, sexo 1 (feminino)	2000, 2002
Macrorregiões, faixa etária 0 (<45 anos)	2007, 2010, 2013
Macrorregiões, faixa etária 1 (45-64 anos)	2014
Macrorregiões, faixa etária 2 (≥ 65 anos)	2007
Macrorregiões, sexo 0, faixa etária 0	-
Macrorregiões, sexo 0, faixa etária 1	2011, 2013
Macrorregiões, sexo 0, faixa etária 2	-
Macrorregiões, sexo 1, faixa etária 0	2002, 2014
Macrorregiões, sexo 1, faixa etária 1	2007, 2012
Macrorregiões, sexo 1, faixa etária 2	2015
Microrregiões, sem divisão de faixas etárias	2009
Microrregiões, sem divisão de faixas etárias, sexo 0	2006, 2009
Microrregiões, sem divisão de faixas etárias, sexo 1	1996, 2015
Microrregiões	2009
Microrregiões, sexo 0	2006, 2009
Microrregiões, sexo 1	1996, 2015
Microrregiões, faixa etária 0 (<45 anos)	-
Microrregiões, faixa etária 1 (≥ 45 anos)	1996, 2009
Microrregiões, sexo 0, faixa etária 0	1996
Microrregiões, sexo 0, faixa etária 1	-
Microrregiões, sexo 1, faixa etária 0	-
Microrregiões, sexo 1, faixa etária 1	1996, 2003

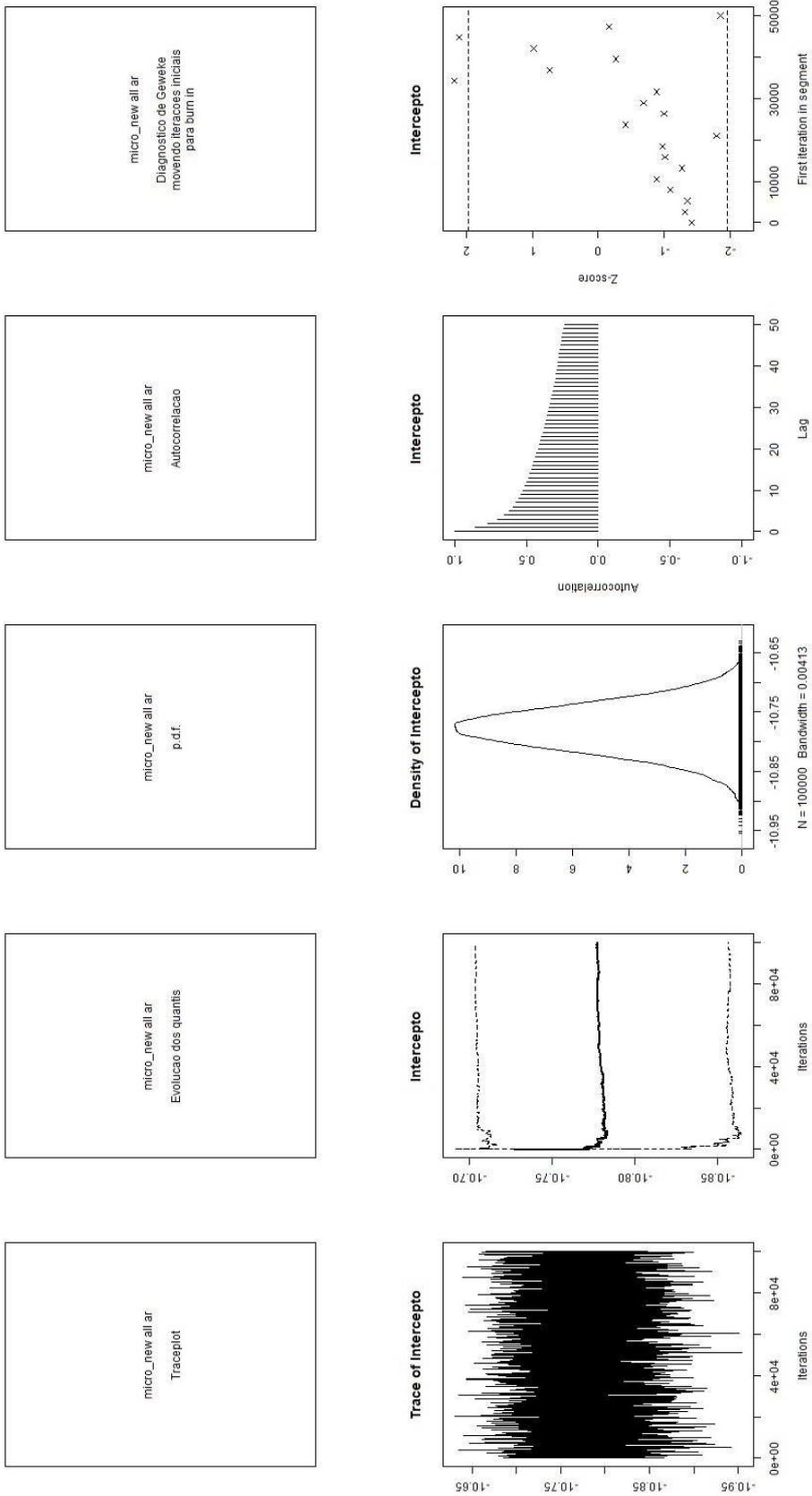
Fonte: dados da pesquisa

APÊNDICE 3 – Gráficos do modelo CARlinear nas microrregiões com todas as covariáveis



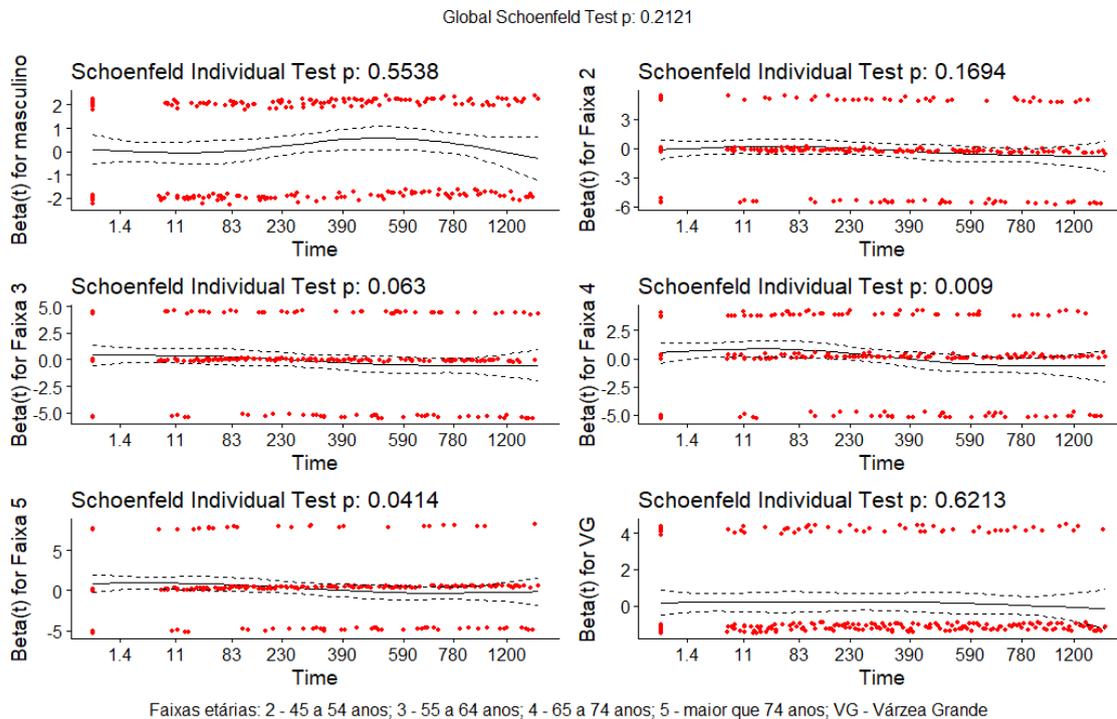
Fonte: dados da pesquisa

APÊNDICE 4 - Gráficos do modelo CARar nas microrregiões com todas as covariáveis



Fonte: dados da pesquisa

APÊNDICE 5 – Gráficos dos resíduos de Schoenfeld para o modelo com as covariáveis (sexo, faixas etárias e município).



Fonte: dados da pesquisa

APÊNDICE 6 – Teste de correlação dos resíduos das covariáveis (Resíduos de Schoenfeld).

```

> residuo.sch
                rho chisq      p
sexo MASCULINO      0.0380 0.351 0.55378
faixa etária 45a54anos -0.0882 1.888 0.16940
faixa etária 55a64anos -0.1195 3.456 0.06302
faixa etária 65a74anos -0.1680 6.813 0.00905
faixa etária >74anos  -0.1321 4.160 0.04139
cidade VÁRZEA GRANDE -0.0316 0.244 0.62128
GLOBAL                NA 8.372 0.21208
    
```

Fonte: dados da pesquisa

