

Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública

Relacionamento entre câncer colorretal e indicadores  
socioeconômicos no Município de São Paulo: uso de  
modelos de regressão espacial

Márcio José de Medeiros

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

Área de concentração:  
Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. José  
Leopoldo Ferreira Antunes

São Paulo  
2015

# **Relacionamento entre câncer colorretal e indicadores socioeconômicos no Município de São Paulo: uso de modelos de regressão espacial**

**Márcio José de Medeiros**

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

Área de concentração:  
Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. José Leopoldo Ferreira Antunes

São Paulo  
2015

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

“Longa é a arte, tão breve a vida.”

Dedico este trabalho aos que precisaram  
enfrentar um câncer.

Onde há verdades padronizadas, não há ciência.

Nelson Werneck Sodré

## RESUMO

MEDEIROS, M. J. **Relacionamento entre câncer colorretal e indicadores socioeconômicos no Município de São Paulo: uso de modelos de regressão espacial.** [Tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2015.

**Introdução:** O câncer de localização colorretal é o terceiro tipo de câncer mais comumente diagnosticado no mundo. As taxas de incidências do câncer colorretal não são homogêneas, apresentando diferenças entre os países. Não há estudos brasileiros que investiguem a variação geográfica da incidência de câncer colorretal conjuntamente com indicadores socioeconômicos. Esta avaliação pode revelar diferenças locais importantes na ocorrência da doença.

**Objetivos:** Descrever as taxas de incidência e de mortalidade do câncer colorretal no Município de São Paulo, segundo sexo e faixa etária, no período de 1997 a 2009 e realizar análise da distribuição espacial segundo distrito dos casos de câncer colorretal diagnosticados em residentes no Município de São Paulo entre 1997 e 2009.

**Material e Métodos:** Foram analisados os novos casos de câncer colorretal diagnosticados em residentes no Município de São Paulo de 1997 a 2009. Estes dados foram fornecidos pelo Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo (RCBP-SP). A análise dos dados foi realizada em duas etapas: na primeira, com caráter exploratório/descritivo, os dados analíticos foram utilizados para descrever a incidência e mortalidade por câncer colorretal no período pesquisado. Na segunda etapa, os casos de câncer colorretal foram geocodificados, agrupados por distrito administrativo e estudados segundo a metodologia de análise para dados de área. Toda análise foi implementada no software R.

**Resultados:** Com 7,7% e 7,3% dos casos respectivamente em homens e mulheres, câncer colorretal foi o segundo tipo de câncer mais frequente, sendo a quarta (9,0% dos óbitos) e a segunda (11,0% dos óbitos) causa de morte respectivamente em homens e mulheres. Do total de casos incidentes (39.250), 47,50% são do sexo masculino e 52,50% do sexo feminino. Destes, 4.784 (37,7%) evoluíram a óbito, sendo 48,1% no sexo masculino e 51,9% no sexo feminino. As taxas específicas por sexo e faixa etária de incidência aumentam fortemente com a idade, na faixa etária de 80 ou mais anos chega a 377,9 e 282,9 (por 100 mil hab.) para o sexo masculino e feminino respectivamente, sendo relativamente próximas em ambos os sexos até a idade de 49 anos e maiores para homens nas faixas etárias subsequentes. As taxas específicas por sexo e faixa etária de mortalidade, apresentam comportamento análogo, aumentam fortemente com a idade, na faixa etária de 80 ou mais anos chega a 206,9 e 159,9 (por 100 mil hab.) para o sexo masculino e feminino respectivamente. A taxa anual de incidência ajustada pela população de SEGI (1960) e modificada por DOLL et al. (1966) apresenta-se em torno de 30,0 (por 100 mil hab.) nos três primeiros anos observados (1997-1999), chega a 19,0 (por 100 mil hab.) em 2002, volta a crescer nos anos seguintes (2003-2005), chegando a 31,7 (por 100 mil hab.) e matem-se estável de 2007 a 2009. A taxa anual de mortalidade de câncer colorretal ajustada pela população crescente até 2004, chegando a 15,7 (por 100 mil hab.) e decrescem nos anos seguintes, chegando a aproximadamente 3,6 mortes por 100 mil habitantes em 2009. A média anual da taxa bruta de incidência e os indicadores socioeconômicos

apresentam dependência forte dependência espacial, sendo o menor Índice *I* de Moran observado foi para o índice de exclusão/inclusão dos anos potenciais de vida perdidos (IEX apvp = 0,29), os demais são acima de 0,6. Os indicadores apresentam forte correlação linear com a média anual da taxa bruta de incidência.

**Conclusões:** As distribuições da incidência e da mortalidade apresentam padrões semelhantes ao identificado mundialmente. O Município de São Paulo tem taxas equivalentes às encontradas nas regiões em transição econômica. Foi identificada forte dependência espacial na distribuição da incidência de câncer colorretal no Município de São Paulo, com a formação de *clusters* nas áreas centrais e periféricas. As maiores taxas são encontradas nas áreas centrais e nas periferias. A distribuição espacial da incidência de câncer colorretal apresenta forte associação com a distribuição dos indicadores de status socioeconômico no Município de São Paulo, em particular apresenta associação positiva com indicadores de renda e escolaridade.

**Descritores:** câncer colorretal, câncer de colón e reto, neoplasias colorretais, epidemiologia do câncer, regressão espacial, estatística espacial.

# ABSTRACT

MEDEIROS, M. J. **Relationship between colorectal cancer and socioeconomic indicators in São Paulo: use of spatial regression models.** [Doctoral Thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2015.

**Introduction:** Colorectal cancer is the third most common diagnosed cancer worldwide. Colorectal cancer incidence rates are not homogeneous, with differences between countries. No Brazilian studies investigated the geographical variation of colorectal cancer incidence with socioeconomic indicators. This study may reveal important local differences in the occurrence of the disease.

**Objectives:** To describe colorectal cancer incidence and mortality in São Paulo, by sex and age using 1997-2009 data and perform the spatial distribution analysis according to district colorectal cancer cases diagnosed in residents at Municipality of São Paulo between 1997 and 2009.

**Methods:** Colorectal cancer cases diagnosed from 1997 to 2009 in São Paulo residents were analyzed. These data were provided by Population Based Cancer Registry of São Paulo (RCBP-SP). Data analysis was performed in two stages. First, analytical data were used to describe the incidence and mortality from colorectal cancer. Second, colorectal cancer cases were geocoded, grouped by administrative district and studied according data area analysis methodology. All analysis was implemented in software R.

**Results:** 7.7% and 7.3% of observed cases was respectively in men and women, colorectal cancer was the second most common cancer, the fourth (9.0%) cause of death in men and the second (11.0%) cause in women. It was diagnosed 39,250 colorectal cancer new cases, 47.50% in men and 52.50% in women. And 4,784 (37.7%) died, with 48.1% in male and 51.9% in female. The specific incidence rates strongly increase with age, at the 80 years or more age reaches 377.9 and 282.9 (per 100,000 inhabitants) for male and female respectively. The mortality specific rates, have similar behavior, strongly increase with age and at the 80 years or more age reaches 206.9 and 159.9 (per 100,000 inhabitants), for males and female respectively. The annual age adjusted incidence rate was around 30.0 (per 100,000 inhab.) in the first observed years (1997-1999), arrives to 19.0 (per 100,000 inhab.) in 2002, grow back reaching 31.7 (per 100,000 inhab.) and kill stable from 2007 to 2009. The annual age colorectal cancer mortality rate grow reaching 15.7 (per 100,000 inhab.) and decrease in the following years, reaching approximately 3.6 deaths per 100,000 inhabitants in 2009. The average annual the crude incidence rate and the socio-economic indicators show strong spatial dependence, the lowest Moran's *I* Index was observed for the exclusion/inclusion potential years of life lost index (IEX apvp = 0.29). The indicators show strong linear correlation with the average annual crude incidence rate.

**Conclusions:** Distributions of incidence and mortality have similar worldwide patterns. The Municipality of São Paulo has equivalent rates founded in regions in economic transition. It was identified strong spatial dependence in the distribution of the incidence of colorectal cancer, with the formation of clusters in the central and peripheral areas of Municipality of São Paulo. The highest rates were found in the central areas and lowest were found in the suburbs. The spatial distribution of

colorectal cancer incidence has a strong association with the socioeconomic status indicators distribution in Municipality of São Paulo. It was identified positive association between colorectal cancer incidence with income and education indicators.

**Keywords:** colorectal cancer, colon and rectal cancer, colorectal cancer, cancer epidemiology, spatial regression, spatial statistics.

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 CÂNCER COLORRETAL .....	1
1.1.1 Incidência e Mortalidade .....	1
1.1.2 Fatores de Risco e Proteção .....	9
1.1.3 Status socioeconômico.....	19
1.1.4 Distribuição espacial do câncer colorretal .....	22
1.2 MÉTODOS PARA DADOS DE ÁREA.....	24
1.2.1 Introdução .....	24
1.2.2 Vizinhança e Matriz de Pesos Espaciais.....	26
1.2.3 Autocorrelação Espacial .....	28
1.2.4 Modelos de Regressão Espacial.....	32
1.3 JUSTIFICATIVA.....	40
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	43
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	44
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	44
3.2 VARIÁVEIS E FONTES DE DADOS.....	45
3.2.1 Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo .....	45
3.2.2 Secretaria Municipal da Saúde e Secretaria Municipal de Desenvolvimento Urbano da Cidade de São Paulo .....	46
3.2.3 Mapa da Exclusão/Inclusão Social da Cidade de São Paulo .....	47
3.3 TAXAS DE INCIDÊNCIA E DE MORTALIDADE.....	50
3.4 GEOCODIFICAÇÃO .....	50
3.5 ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA INCIDÊNCIA .....	51
3.6 SOFTWARES UTILIZADOS .....	53
<b>4. RESULTADOS</b> .....	54
4.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA INCIDÊNCIA.....	54
4.2 ANÁLISE DESCRITIVA DA MORTALIDADE.....	61
4.3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA TAXA BRUTA DE INCIDÊNCIA ....	67
4.4 REGRESSÃO ESPACIAL – INCIDÊNCIA VERSUS INDICADORES SOCIOECONÔMICOS .....	77
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	98
5.1 INCIDÊNCIA E MORTALIDADE.....	99

5.2	DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA INCIDÊNCIA E RELACIONAMENTO COM INDICADORES SOCIOECONÔMICOS .....	109
5.3	FORÇA E LIMITAÇÕES .....	117
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>119</b>
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	121

## Lista de Tabelas

- Tabela 1:** Taxas (por 100 mil habitantes) de incidência e mortalidade por câncer colorretal padronizadas pela população mundial segundo sexo e regiões ou países selecionados, 2012. .... 4
- Tabela 2:** Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de novos casos de câncer colorretal no Brasil, segundo sexo e regiões. .... 6
- Tabela 3:** Distribuição da proporção (%) de novos casos de câncer em indivíduos do sexo masculino, segundo localização primária, Município de São Paulo, 1997-2009. .... 55
- Tabela 4:** Distribuição da proporção (%) de novos casos de câncer em indivíduos do sexo feminino, segundo localização primária, Município de São Paulo, 1997-2009. .... 56
- Tabela 5:** Número (n.) e proporção (%) de novos casos de câncer colorretal, segundo sexo e idade, Município de São Paulo, 1997-2009. .... 58
- Tabela 6:** Distribuição da média anual da taxa de incidência (por 100 mil habitantes) de câncer colorretal específicas segundo sexo e faixa etária, Município de São Paulo, 1997-2009. .... 58
- Tabela 7:** Distribuições anuais das taxas bruta anual de incidência de câncer colorretal (TBI), bruta anual de incidência de câncer colorretal segundo sexo (TBIMASC e TBIFEM) e taxa ajustada\* anual de incidência de câncer colorretal (TAI), Município de São Paulo, 1997-2009. .... 60
- Tabela 8:** Distribuição da proporção (%) de óbitos por câncer em indivíduos do sexo masculino, segundo localização primária, Município de São Paulo, 1997-2009. .... 62
- Tabela 9:** Distribuição da proporção (%) de óbitos por câncer em indivíduos do sexo feminino, segundo localização primária, Município de São Paulo, 1997-2009. .... 63

<b>Tabela 10:</b> Distribuição do número (n.) e proporção (%) de óbitos por câncer colorretal, segundo sexo e idade, Município de São Paulo, 1997-2009. ....	64
<b>Tabela 11:</b> Média anual da taxa específica de mortalidade (por 100 mil habitantes) por câncer colorretal segundo sexo e idade, Município de São Paulo, 1997-2009.....	65
<b>Tabela 12:</b> Distribuições anuais das taxas bruta anual de mortalidade por câncer colorretal (TBI), bruta anual de mortalidade por câncer colorretal segundo sexo (TBMASC e TBMFEM) e taxa ajustada* anual de mortalidade por câncer colorretal (TAM), Município de São Paulo, 1997-2009. ....	66
<b>Tabela 13:</b> Medidas descritivas da média anual da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes) dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	68
<b>Tabela 14:</b> Distritos menores que 1º quintil e maiores que 4º quintil da média anual da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes), Município de São Paulo, 1997-2009. ....	69
<b>Tabela 15:</b> Índice de Moran para a distribuição da média anual da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes) nos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	70
<b>Tabela 16:</b> Índice I de Moran das variáveis em estudo distribuída nos distritos do Município de São Paulo, data base: 2000 e 1997-2009 para média anual da taxa bruta de incidência. ....	75
<b>Tabela 17:</b> Modelos de regressão normal linear simples para a taxa bruta de incidência de câncer colorretal por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	78
<b>Tabela 18:</b> Modelo de regressão normal linear múltiplo para a taxa bruta de incidência de câncer colorretal por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	78
<b>Tabela 19:</b> Multicolinearidade do ajuste de regressão normal linear múltiplo para a taxa bruta de incidência de câncer colorretal por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	78

<b>Tabela 20:</b> Multicolinearidade do ajuste de regressão normal linear múltiplo para a taxa bruta de incidência de câncer colorretal por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	79
<b>Tabela 21:</b> Modelo de regressão normal linear múltiplo para a taxa bruta de incidência de câncer colorretal por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	79
<b>Tabela 22:</b> Índice de Moran dos resíduos do ajuste normal linear múltiplo da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes) por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	80
<b>Tabela 23:</b> Ajuste do modelo de regressão SAR lag para a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	88
<b>Tabela 24:</b> Ajuste do modelo de regressão SAR erro para a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	89
<b>Tabela 25:</b> Ajuste do modelo de regressão CAR para a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	90
<b>Tabela 26:</b> Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional BYM para dados espaciais supondo-se distribuição normal para a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	91
<b>Tabela 27:</b> Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional Leroux para dados espaciais supondo-se distribuição normal para a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	92
<b>Tabela 28:</b> Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional BYM para dados espaciais supondo-se distribuição de Poisson para o número de casos incidentes de câncer colorretal nos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009. ....	93

<b>Tabela 29:</b> Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional BYM para dados espaciais supondo-se distribuição de Poisson para o número de casos incidentes de câncer colorretal nos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.....	94
<b>Tabela 30:</b> Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional Leroux para dados espaciais supondo-se distribuição de Poisson para o número de casos incidentes de câncer colorretal nos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.....	95
<b>Tabela 31:</b> Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional Leroux para dados espaciais supondo-se distribuição de Poisson para o número de casos incidentes de câncer colorretal nos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.....	96
<b>Tabela 32:</b> Coeficientes ajustados segundo modelos da abordagem frequentista. ...	97
<b>Tabela 33:</b> Coeficientes ajustados segundo modelos da abordagem bayesiana.....	97

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Taxa bruta anual de incidência de câncer colorretal segundo sexo, Município de São Paulo, 1997-2009. ....	59
<b>Figura 2:</b> Taxa bruta anual de mortalidade por câncer colorretal segundo sexo, Município de São Paulo, 1997-2009.....	66
<b>Figura 3:</b> Distribuição da média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal (por 100 mil habitantes) segundo distrito do Município de São Paulo, 1997-2009. .	67
<b>Figura 4:</b> Esquerda: Diagrama de dispersão de Moran da média anual da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes) por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009. Direita: Mapa LISA do Índice local de Moran da média anual da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes). ....	71
<b>Figura 5:</b> Variáveis em estudo por distrito do Município de São Paulo, data base 2000 e 1997-2009 para média anual da taxa bruta de incidência. ....	73
<b>Figura 6:</b> Variáveis em estudo por distrito do Município de São Paulo, data base 2000 e 1997-2009 para média anual da taxa bruta de incidência. ....	74
<b>Figura 7:</b> Matriz de dispersão e correlação das variáveis em estudo, Município de São Paulo, data base: 2000 e 1997-2009 para média anual da taxa bruta de incidência. .	76
<b>Figura 8:</b> Matriz de dispersão e correlação das variáveis em estudo, Município de São Paulo, data base: 2000 e 1997-2009 para média anual da taxa bruta de incidência. .	80
<b>Figura 9:</b> Resíduos do modelo SAR lag: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.....	88
<b>Figura 10:</b> Resíduos do modelo SAR erro: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.....	89

<b>Figura 11:</b> Resíduos do modelo CAR: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.....	90
<b>Figura 12:</b> Resíduos do modelo BYM com distribuição normal: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo. 91	91
<b>Figura 13:</b> Resíduos do modelo CAR Leroux com distribuição normal: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo. 92	92
<b>Figura 14:</b> Resíduos do modelo CAR BYM com distribuição de Poisson: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo. 93	93
<b>Figura 15:</b> Resíduos do modelo CAR BYM com distribuição de Poisson: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo. 94	94
<b>Figura 16:</b> Resíduos do modelo CAR Leroux com distribuição de Poisson: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo. ...	95
<b>Figura 17:</b> Resíduos do modelo CAR Leroux com distribuição de Poisson: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo. ....	96

## Siglas Utilizadas

ACS – *American Cancer Society*

AICR – *American Institute of Cancer Research*

BYM – CAR de Besag, York e Mollié

CAR – *Conditionally Autoregressive*

CAR BYM – *Conditionally Autoregressive* de Besag, York e Mollié

CEP – Código de endereçamento postal

CID-O – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia

Dipro – Departamento de Estatística e Produção de informação da Secretaria Municipal de Desenvolvimento Urbano do Município de São Paulo

FAP – Polipose adenomatosa familiar

HNPCC – Câncer colorretal hereditário sem polipose

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA – Instituto Nacional de Câncer

INPE – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais

LISA – *Local Spatial Autocorrelation*

MHM – Ministry of Health Malaysia

NEPSAS-PUC/SP – Núcleo de Estudos e Pesquisas em Segurança e Assistência Social da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

NIH-AARP – *National Institutes of Health-AARP Diet and Health*

POLIS – Instituto de Estudos, Formação e Assessoria em Políticas Sociais

RCBP-SP – Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo

SAR – *Simultaneous Autoregressive*

$SAR_{error}$  – Modelo *spatial error*

$SAR_{lag}$  – Modelo *spatial lagged*

SEADE – Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados

SEER – *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and Results*

SEMPLA – Secretaria Municipal de Planejamento Urbano

SIM – Sistema de Informação Sobre Mortalidade

SMDU – Secretaria Municipal de Desenvolvimento Urbano do Município de São Paulo

SNPs – Polimorfismos de nucleotídeo único

SVMA – Secretaria Municipal do Verde e do Meio Ambiente

TAI – Taxa anual ajustada por idade de incidência

TAM – Taxa anual ajustada por idade de mortalidade

TBI – Taxa bruta anual de incidência

TBM – Taxa bruta anual de mortalidade

WCRF – *World Cancer Research Fund*

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 CÂNCER COLORRETAL

### 1.1.1 Incidência e Mortalidade

Segundo dados da IARC – *International Agency for Research on Cancer* – apresentados por FERLAY et al. (2013), câncer colorretal é o terceiro tipo de câncer mais comum e a quarta causa de morte por câncer mais frequente no mundo, com estimativas para 2012 de 1,36 milhões de novos casos diagnosticados e 694 mil mortes. Representa 9,7% de toda a incidência de câncer e 8,5% da mortalidade por câncer, sendo o terceiro mais comum em homens (746 mil casos; 10% do total) e o segundo entre as mulheres (614 mil casos; 9,2% do total). Portanto, tem mortalidade global atribuível de aproximadamente metade da incidência.

No início da década de 2000 as estimativas internacionais de incidência de câncer colorretal mais recentes disponíveis, conforme BOYLE e LANGMAN (2000),

eram para 1990 com estimativa de 783 mil novos casos diagnosticados para todo o mundo, afetando homens e mulheres em número absoluto quase igualmente, sendo aproximadamente 401 mil novos casos em homens e 381 mil novos casos em mulheres. Era a quarta forma mais comum de câncer. BOYLE e LANGMAN (2000) destacavam ainda que o número de novos casos de câncer colorretal diagnosticados aumentava rapidamente em todo o mundo desde 1975, quando foram registrados 500 mil casos.

Conforme dados do estudo GLOBOCAN (FERLAY et al., 2013), as taxas de incidência de câncer colorretal apresentam uma grande variabilidade mundial, seguindo um padrão na variação, as taxas mais elevadas encontram-se nos países desenvolvidos e as menores nos países em desenvolvimento, padrão observado para ambos os sexos, sendo aproximadamente 55% dos casos de câncer colorretal diagnosticados em regiões desenvolvidas. As taxas de incidência variam até dez vezes para ambos os sexos em todo o mundo, as maiores taxas estimadas são da Austrália e Nova Zelândia (com taxas de incidências padronizadas por idade de 44,8 e 32,2 por 100 mil habitantes para homens e mulheres, respectivamente), e as menores taxas estimadas são da África Ocidental (4,5 e 3,8 por 100 mil habitantes para homens e mulheres, respectivamente). Para uma visão mais abrangente, a Tabela 1 apresenta taxas de incidências de outras regiões.

Quanto à mortalidade, os percentuais de ocorrências entre as regiões desenvolvidas e em desenvolvimento se invertem. O estudo GLOBOCAN (FERLAY et al., 2013) mostra que mais da metade dos casos de morte por câncer colorretal (52%) são registradas em regiões pouco desenvolvidas. Este fato é reflexo da baixa sobrevivência nestas regiões. Há menos variabilidade nas taxas de mortalidade em todo o mundo (entre seis e quatro vezes, respectivamente, para homens e mulheres), com as maiores

taxas de mortalidade estimadas para ambos os sexos na Europa Central e Oriental (20,3 por 100 mil para homens e de 11,7 por 100 mil para mulheres), e as menores na África Ocidental (3,5 por 100 mil para homens e de 3,0 por 100 mil para mulheres). De modo análogo, a Tabela 1 apresenta taxas de mortalidade de outras regiões.

Com objetivo de avaliar a variação geográfica das taxas de incidência de câncer colorretal, CENTER et al. (2009) estudaram as tendências das taxas de incidência utilizando dados disponibilizados pela IARC referentes a 20 anos, entre 1983 e 2002, de 55 registros de câncer em cinco continentes (África, Américas, Ásia, Europa, e Oceania). O estudo constatou que as taxas de incidência de câncer colorretal para ambos os sexos, aumentaram relevantemente entre os períodos 1983-1987 e 1998-2002 para 27 dos 51 registros de câncer considerados na análise, aumento destacado principalmente nos países em transição econômica, incluindo países do Leste Europeu, a maioria dos países da Ásia e em alguns países da América do Sul. As maiores taxas de incidência foram observadas em países da Europa, América do Norte e Oceania. E, as menores taxas de incidência foram observadas na Ásia, África e América do Sul, em que os Estados Unidos são o único país que houve redução nas taxas de incidência. O estudo conclui que as taxas de incidência de câncer colorretal continuam aumentando nos países em transição econômica e sugere que a implementação de programas de prevenção e de detecção precoce deve ajudar a inverter a tendência nestes países.

Em estudo para avaliar o padrão geográfico e tendências das taxas de incidência e mortalidade na Região de Saúde de León na Espanha, MARTÍN SÁNCHEZ et al. (2012) observaram que as taxas padronizadas pela população mundial na região estudada variaram de 33,7 a 41,4 por 100 mil habitantes para

homens e entre 19,8 e 23,0 por 100 mil habitantes para mulheres, valores compatíveis com o esperado para países desenvolvidos. Concluíram que as taxas são elevadas e ascendentes.

**Tabela 1:** Taxas (por 100 mil habitantes) de incidência e mortalidade por câncer colorretal padronizadas pela população mundial segundo sexo e regiões ou países selecionados, 2012.

País ou região	Incidência				Mortalidade			
	Masculino		Feminino		Masculino		Feminino	
	Taxa bruta	Taxa ajustada	Taxa bruta	Taxa ajustada	Taxa bruta	Taxa ajustada	Taxa bruta	Taxa ajustada
Mundo	21	20,6	17,6	14,3	10,5	10	9,2	6,9
África	3,9	7	3,7	5,8	2,8	5,1	2,7	4,2
África Ocidental	2,5	4,5	2,3	3,8	1,9	3,5	1,8	3,0
América do Sul	16,7	17,1	17	14,6	9,3	9,4	9,4	7,7
Ásia	16	16,5	12,5	11,1	8,5	8,6	7,1	6
Austrália/Nova Zelândia	75,9	44,8	62,1	32,2	21,6	11,6	18,5	8,5
Europa Central e Oriental	51	34,5	44,6	21,7	30,9	20,3	26,9	11,7
União Europeia (EU-28)	77,9	39,5	58,6	24,4	33,4	15,2	26,7	9
Brasil	16,8	16,9	17,4	14,9	8,8	8,8	9	7,4
França (metropolitana)	69,7	36,1	59,3	24,9	29,1	12,9	25,1	8
França, Guadeloupe	27,4	16,9	20,7	11,6	14,6	8,6	11,4	5,9
França, La Reunion	23,8	22	17,9	14,6	10,6	9	7,7	5,6
França, Martinique	46,1	25,3	46,5	23,1	22	11,4	19,8	7,8
Alemanha	90,9	39,7	64,7	23,3	33,5	13,1	28,8	8,1
Espanha	83,3	43,9	54,9	24,2	37,8	17,1	25,2	8,4
Suíça	71,1	36,3	55,2	23,6	28,1	12,8	18,3	6,4
Reino Unido	73	36,8	57	24,4	28,2	13	23,5	8,7
Estados Unidos	44,3	28,5	40,9	22	18,4	11	16,6	7,7
Desenvolvimento humano alto	20,3	19,9	20,1	15,7	12,1	11,7	11,9	8,7
Desenvolvimento humano médio	12,8	13,4	10,1	9,3	7,6	8	6,2	5,5
Desenvolvimento humano baixo	3,2	5,5	2,9	4,4	2,5	4,3	2,2	3,5
Regiões mais desenvolvidas	65,8	36,3	52,8	23,6	28,9	14,7	24,7	9,3
Regiões menos desenvolvidas	11,8	13,7	9,7	9,8	6,7	7,8	5,7	5,6

Fonte: IARC – GLOBOCAN (FERLAY et al., 2013)

Estes resultados são concordantes com estudos implementados em outras partes do mundo, destacando-se os realizados em regiões que passam por transição econômica, que relatam crescimento rápido das taxas de incidência de câncer colorretal (ver, por exemplo, CRESS et al., 2006; PLESKO et al., 2008).

Para os Estados Unidos, com base nos casos diagnosticados entre 2007 e 2011, o SEER – *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and Results* – divulgou a taxa anual de incidência ajustada por idade para câncer colorretal de 43,7 por 100 mil habitantes. E, considerando-se os casos de morte registrados entre 2007 e 2011, a taxa anual de mortalidade ajustada por idade para câncer colorretal de 15,9 por 100 mil habitantes.

Pelas estimativas do SEER, em 2014 nos Estados Unidos ocorrerão 136,8 mil novos diagnósticos de câncer colorretal e 50,3 mil óbitos decorrentes de câncer colorretal. Estes valores correspondem a 8,2% e 8,6%, respectivamente, da incidência e mortalidade por câncer estimadas para 2014. Câncer colorretal representará a quarta incidência e a segunda causa de morte por câncer no país.

Nos Estados Unidos, as taxas de incidência de câncer colorretal masculino e feminino caíram entre meados de 1980 a meados de 1990, e em seguida passaram por um curto período de estabilização. De 1998 a 2005, houve novamente redução nas taxas de incidência – em média reduziram-se 2,8% ao ano entre os homens e 2,2% ao ano entre as mulheres (JEMAL et al., 2008). E, segundo dados da *American Cancer Oscite* (ACS) houve redução de 4,3% ao ano na mortalidade por câncer colorretal entre 2002 e 2005.

O INCA – Instituto Nacional de Câncer – estima que no Brasil ocorrerão 32,6 mil novos casos de câncer colorretal em 2014, sendo 15,1 mil em homens e 17,5 mil em mulheres. Estas estimativas correspondem as taxas brutas de incidência de 15,44 novos casos a cada 100 mil homens e 17,24 a cada 100 mil mulheres. Bem como, excluindo os casos de pele não melanoma, será o terceiro tipo de câncer mais frequente entre os homens (5,0% dos casos de câncer) e segundo entre as mulheres (6,4% dos casos de câncer).

**Tabela 2:** Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de novos casos de câncer colorretal no Brasil, segundo sexo e regiões.

Regiões	Homens				Mulheres			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
	Casos	Taxa bruta	Casos	Taxa bruta	Casos	Taxa bruta	Casos	Taxa bruta
Norte	360	4,48	150	5,72	430	5,3	240	8,7
Nordeste	1.680	6,19	650	11,51	2.220	7,81	1.060	16,3
Centro-Oeste	890	12,22	190	14,78	1.100	14,82	250	17,74
Sudeste	9.270	22,67	3.090	30,98	10.590	24,56	3.150	28,13
Sul	2.870	20,43	780	43,64	3.190	21,85	950	47,98

Fonte: INCA.

Segundo o INCA, conforme Tabela 2, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer colorretal em homens é o segundo mais frequente na região Sudeste (22,67 por 100 mil habitantes) e terceiro nas regiões Sul (20,43 por 100 mil habitantes) e Centro-Oeste (12,22 por 100 mil habitantes). Na região Norte (4,48 por 100 mil habitantes), ocupa a quarta posição e, na região Nordeste (6,19 por 100 mil habitantes), a quinta. Para as mulheres, é o segundo mais frequente nas regiões Sudeste (24,56 por 100 mil habitantes) e Sul (21,85 por 100 mil habitantes). O terceiro nas

regiões Centro-Oeste (14,82 por 100 mil habitantes) e Nordeste (7,81 por 100 mil habitantes), enquanto, na região Norte (5,30 por 100 mil habitantes), é o quarto mais frequente.

No Brasil, de acordo com dados da ferramenta Atlas *On-line* de Mortalidade, mantida pelo INCA, entre 2008 e 2012, câncer colorretal foi responsável por 7,6% das mortes por câncer, sendo 6,8% no sexo masculino e 8,5% no sexo feminino (INCA, 2014). Correspondendo, em 2012, segundo dados do SIM – Sistema de Informação Sobre Mortalidade –, a 14.270 mortes por câncer colorretal, 6.881 de homens e 7.386 de mulheres.

Para o Estado de São Paulo, o INCA estima que em 2014 ocorrerão 11.560 novos casos de câncer colorretal, sendo 5.520 em homens e 6.040 em mulheres. Destes diagnósticos, 3.460 ocorrerão no Município de São Paulo, 1.750 casos no sexo masculino e 1.710 no sexo feminino. Estes números correspondem as taxas brutas de incidência (por 100 mil habitantes) de 26,40 para homens e 27,38 para mulheres, no Estado de São Paulo e 31,52 e 27,75, respectivamente para homens e mulheres, no Município de São Paulo.

No Estado de São Paulo, de acordo com dados da ferramenta Atlas *On-line* de Mortalidade, entre 2008 e 2012, câncer colorretal foi responsável por 9,7% das mortes por câncer, sendo 8,9% no sexo masculino e 10,7% no sexo feminino (INCA, 2014). Para o Município de São Paulo, a proporção de mortes por câncer colorretal, dentre as mortes por câncer, foi 11,2%, proporções entre os sexos masculino e feminino de 10,5% e 11,9%, respectivamente.

Em 2012, segundo dados do SIM, foram registrados 4.587 óbitos por câncer colorretal no Estado de São Paulo, dos quais 2.243 do sexo masculino e 2.344 do feminino. Equivalentemente, no Município de São Paulo, ocorreram 1.355 mortes por câncer colorretal, 664 no sexo masculino e 853 no sexo feminino.

No Brasil, segundo o INCA (2014), as taxa de mortalidade bruta, taxa de mortalidade ajustada pela população brasileira de 2010 (IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) e taxa de mortalidade ajustada pela população mundial de SEGI (1960) e modificada por DOLL et al. (1966) para câncer colorretal, entre 2008 e 2012, são respectivamente 6,7, 6,98 e 7,56 para o sexo masculino e 6,91, 5,93 e 6,52 para o sexo feminino. Para o Estado de São Paulo, estas taxas são, respectivamente, 10,5, 10,32 e 11,28 para o sexo masculino e 10,25, 8,02 e 8,86 para o sexo feminino. E no Município de São Paulo 13,45, 13,42 e 14,77 para o sexo masculino e 13,42, 9,79 e 10,85 para o sexo feminino.

De acordo com os dados do Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo (RCBP-SP), incluindo os casos de pele não melanoma, entre 1997 e 2008 câncer colorretal foi a terceira causa câncer mais incidente no Município de São Paulo, tanto em homens (7,7%) quanto em mulheres (7,3%). As taxas médias anuais bruta e ajustada pela população mundial de SEGI (1960) e modificada por DOLL et al. (1966) de incidência de câncer colorretal foram 27,8 e 31,2 (por 100 mil habitantes) para o sexo masculino e 28,0 e 24,2 (por 100 mil habitantes) para o sexo feminino. De modo análogo, as taxas médias anuais bruta e ajustada de mortalidade para o mesmo período foram de 10,5 e 13,1 (por 100 mil habitantes) para o sexo masculino e 11,1 e 10,1 (por 100 mil habitantes) no sexo feminino.

### 1.1.2 Fatores de Risco e Proteção

Diferentemente de outros tipos de câncer, como por exemplo câncer de pulmão, não há um único fator de risco responsável pela maior parte dos casos de câncer colorretal (BRENNER et al., 2014). A maioria dos indivíduos que estão expostos aos fatores de risco associados a câncer colorretal, nunca desenvolvem este tipo de câncer; e, por outro lado, um grande número destes tumores se desenvolvem em indivíduos não expostos (JIANG et al., 2011).

Diversos fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento de câncer colorretal, dentre os epidemiologicamente estabelecidos estão: histórico familiar de câncer colorretal, doença inflamatória crônica do intestino, história de adenoma colorretal, tabagismo, consumo excessivo de álcool, elevado consumo de carne vermelha e/ou carne processada, obesidade e diabetes mellitus. Além destes fatores de risco, as taxas de incidência diferem entre os grupos masculino e feminino, sendo maiores no sexo masculino, e crescem no decorrer da idade. (ver, por exemplo, ANDERSON et al., 2003; BIANCHINI et al., 2002; BOYLE et al., 2012; COLDITZ et al., 2000; GIOVANNUCCI, 2001; HANSEN et al., 2013; MOSKAL et al., 2007; RENEHAN et al., 2008; TERRY et al., 2001).

Conforme AMERSI et al. (2005), os casos de câncer colorretal geralmente ocorrem em um dos três padrões: esporádico, predisposição genética ou histórico familiar. Os casos esporádicos ocorrem aproximadamente 70%-75% das vezes e cerca de 20%-25% dos casos ocorrem em pacientes com histórico familiar.

Investigadores acreditam que fatores ambientais e estilo de vida são os responsáveis pela maioria dos casos. As evidências para apoiar esta hipótese vêm da variação geográfica nas taxas de incidência e de estudos com migrantes (PEPPONE et al., 2009).

Câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) e polipose adenomatosa familiar (FAP) são as duas principais síndromes de câncer hereditárias relacionadas a câncer colorretal (LYNCH, 2003). Outras síndromes hereditárias de polipose hamartomatosa também estão associadas com um maior risco de câncer colorretal, como, por exemplo, a síndrome de Peutz-Jeghers, a síndrome da polipose juvenil, e a síndrome de Cowden (HALF e BRESALIER, 2004). Estas formas hereditárias são responsáveis por menos de 5% dos casos de câncer colorretal (BURN et al., 2013).

THEODORATOU et al. (2012), em metanálise, sugerem que são poucos os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados estatisticamente ao risco de câncer colorretal identificados nos estudos do genoma que apresentam associações verdadeiras. De modo geral, conforme BRENNER et al. (2014), os fatores genéticos que determinam o risco da doença ainda não são totalmente compreendidos.

Adicionalmente, as infecções com *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium* spp. ou outros potenciais agentes infecciosos podem estar associadas ao aumento do risco de câncer colorretal (BOLEIJ et al., 2011; KOSTIC et al., 2012; SONNENBERG e GENTA, 2013).

## **Sexo e Idade**

Taxas de incidências mais elevadas em homens do que em mulheres são observadas consistentemente. Por exemplo, segundo CENTER et al. (2009), as maiores taxas de incidência de câncer colorretal entre homens são observadas na Europa, América do Norte e Oceania. Nos Estados Unidos a razão entre as taxas de incidência de câncer colorretal padronizadas por idade para homens e mulheres varia de 1,2 a 1,7 (PAYNE, 2007). Estas diferenças devem-se provavelmente a fatores ambientais ou de estilo de vida (CENTER et al., 2009), ou, a fatores biológicos que desempenham papel nas diferenças do risco de câncer colorretal entre homens e mulheres (PAYNE, 2007).

De modo análogo, as maiores incidências são observadas com o avançar da idade. Conforme MORRISON et al. (2011), o aumento da idade é o mais forte fator de risco não-modificável para a incidência de câncer colorretal. Para ilustrar, segundo a American Cancer Society (ACS, 2014), nos Estados Unidos, 90% dos casos de câncer colorretal foram diagnosticados em indivíduos com 50 anos ou mais em 2010.

## **Histórico familiar**

FUCHS et al. (1994) mostram, em estudo prospectivo, que o aumento do risco relativo de câncer colorretal está associado a indivíduos com histórico familiar da doença. O risco relativo, cerca de 1,7 vezes, tanto para homens quanto para mulheres,

foi praticamente idêntico nas coortes independentes acompanhadas, e o risco aumenta consideravelmente se houver histórico de dois ou mais parentes afetados.

Em metanálise, BUTTERWORTH et al. (2006) identificaram 59 estudos publicados entre 1958 e 2004 sobre o risco de câncer colorretal para indivíduos com histórico familiar. O estudo reforça a evidência de que um indivíduo com parente de primeiro grau diagnosticado com câncer colorretal tem aproximadamente o dobro de risco de desenvolver câncer colorretal em comparação com alguém sem histórico familiar. Adicionalmente, mostra que ter dois ou mais familiares diagnosticados ou o diagnóstico ser em parentes jovens aumento ainda mais o risco.

TAYLOR et al. (2010) relatam risco relativo familiar em estudo que inclui várias combinações de parentes de até terceiro grau diagnosticados com câncer colorretal. Os resultados obtidos são análogos a outros estudos para parentes de primeiro grau, sendo o risco reportado muito superior quando comparado ao risco associado a parentes de segundo e terceiro grau. No entanto, quando combinado ao histórico familiar positivo de primeiro grau, o histórico familiar positivo de segundo e terceiro grau aumenta fortemente o risco.

### **Doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e retocolite ulcerativa)**

Tanto a retocolite ulcerativa quanto a doença de Crohn estão associados com um aumento do risco de câncer colorretal (ULLMAN e ITZKOWITZ, 2011). No entanto, nenhuma base genética foi identificada para explicar a predisposição de

pacientes com ambas as doenças para desenvolver câncer colorretal (AMERSI et al., 2005).

Metanálise com estudos de base populacional sobre o risco de câncer intestinal em pacientes com doença de Crohn, realizada por JESS et al. (2005), revelou um aumento do risco global tanto de câncer colorretal quanto de câncer do intestino delgado entre pacientes com doença de Crohn. E, devido a possível modificação do risco de câncer colorretal decorrente das mudanças nas opções de tratamento ao longo do tempo em pacientes com doença inflamatória intestinal, JESS et al. (2012) avaliaram a relação entre a diminuição da incidência de câncer colorretal em coortes sucessivos de 47.374 pacientes dinamarqueses diagnosticados com doença inflamatória intestinal entre 1979-2008, um período que abrange alterações marcantes no tratamento. Concluíram que o risco decrescente para câncer colorretal pode ser resultante de melhores terapias para pacientes com doença inflamatória intestinal.

JESS et al. (2012) realizaram metanálise do risco de câncer colorretal em indivíduos com retocolite ulcerativa pertencentes estritamente a coortes de base populacionais. Em conclusão, demonstram que o risco de câncer colorretal é 2,4 vezes maior na presença de retocolite ulcerativa.

## **Tabagismo**

Conforme citado por PEPPONE et al. (2009) estudos das décadas de 1950 e 1960 que oferecem provas epidemiológicas da associação entre tabagismo e câncer de

pulmão também avaliaram a relação entre o consumo de cigarros em relação ao risco de câncer colorretal, porém não relataram associação. Os primeiros estudos a relatar a associação entre tabagismo e câncer colorretal são da década de 1990. A razão apontada para que os estudos iniciais não tenham observado associação foi o período de latência insuficiente.

LIANG et al. (2009a) realizaram metanálise com estudos prospectivos que avaliaram a associação entre tabagismo e câncer colorretal, câncer de cólon e câncer retal em termos de incidência e mortalidade. As análises foram feitas separadamente para tabagismo, consumo diário de cigarro, duração, número de maço por ano e idade de iniciação e apresentaram um risco significativamente aumentado da incidência e mortalidade por câncer colorretal em relação aos não fumantes. Foi encontrado também um risco consistentemente mais elevado para câncer retal do que de câncer de cólon em todas as variáveis de fumar, o que sugere uma relação qualitativa ou quantitativa diferente entre tabagismo e risco de câncer de desenvolvimento entre os dois locais anatômicos. Os estudos abrangeram diversas populações na América do Norte, Europa e Ásia, e não foi observada heterogeneidade significativa entre as populações estudadas.

### **Consumo excessivo de álcool**

Há diversos estudos que mostram uma associação positiva entre o consumo de bebidas alcoólicas e risco de câncer colorretal (ver, por exemplo, BAGNARDI et al.,

2001; CHO et al., 2004; CORRAO et al., 1999; HUXLEY et al., 2009; MIZOUE et al., 2006; MOSKAL et al., 2007).

No entanto, conforme FEDIRKO et al. (2011), há várias questões em aberto sobre a associação entre consumo de álcool e risco de câncer colorretal. Como por exemplo, a relação dose-risco de ingestão de álcool com o risco de câncer colorretal ainda não foi investigada detalhadamente. A relação dose-risco é menos aparente em mulheres, provavelmente porque eles tendem a consumir menos álcool do que os homens. A associação de consumo de álcool com o risco de câncer colorretal pode ser mais forte entre as populações asiáticas, em comparação com as populações ocidentais, mas isso pode ser devido a variação aleatória. Estas questões são abordadas por FEDIRKO et al. (2011) em metanálise para consumo leve, moderado e excessivo de álcool e em análise de meta-regressão dose-risco de estudos observacionais publicados antes de maio de 2010, sobre o consumo de álcool e câncer colorretal. Os resultados suportam as evidências da relação causal entre o consumo excessivo de álcool e aumento do risco de câncer colorretal, e fornecem evidências adicionais da associação entre a ingestão moderada de álcool e uma forma para a relação dose-risco.

### **Consumo excessivo de carne vermelha e/ou carne processada**

Vários mecanismos biológicos plausíveis foram sugeridos para explicar a associação de carnes vermelhas e processadas com câncer colorretal (BINGHAM, 1999; CROSS e SINHA, 2004; NORAT e RIBOLI, 2001).

Em 2007 o World Cancer Research Fund (WCRF) e o American Institute of Cancer Research (AICR) divulgaram o relatório “Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective”, um painel internacional elaborado por especialistas. O relatório, com base em uma extensa revisão das evidências existentes, concluiu que o consumo elevado de carne vermelha e processada aumenta o risco de câncer colorretal (WCRF/AICR, 2007). No entanto, as revisões com estudos prospectivos de ALEXANDER et al. (2010) e ALEXANDER e CUSHING (2011) mostraram que as evidências epidemiológicas disponíveis não são suficientes para apoiar a associação entre consumo de carne vermelha ou de carne processada e câncer colorretal devido a provável influência de confundidores relacionados a fatores dietéticos e de estilo de vida, bem como a magnitude baixa e fraca das associações observadas e a variabilidade encontrada por sexo e sublocalização.

A metanálise de estudos prospectivos elaborada por CHAN et al. (2011), incluindo estudos publicados entre 2006 e 2010, apoia a suposição de que a ingestão de carnes vermelhas e/ou processadas estão associadas ao aumento do risco de câncer colorretal. Destacam, ainda, que a opção por estudos prospectivos é justificada porque os estudos de caso-controle são mais susceptíveis a viés de seleção e ensaios clínicos aleatorizados para avaliar a associação entre consumo de carnes vermelhas e/ou processadas e câncer colorretal são considerados inviáveis.

## **Obesidade**

A relação entre a obesidade e o risco de câncer colorretal tem sido avaliada por um grande número de estudos (ver, por exemplo, BASSETT et al., 2010; HUGHES et al., 2011; LEVI et al., 2011; PARK et al., 2011; PISCHON et al., 2006; WANG et al., 2008).

Em artigo de revisão ALEKSANDROVA et al. (2013), considerando publicações da última década, avaliam a influência da obesidade e alterações metabólicas relacionadas ao risco de câncer colorretal. Em conclusão, o estudo aponta para um papel causal da obesidade no desenvolvimento do câncer colorretal.

A revisão sistemática realizada por MA et al. (2013) mostra que obesidade é positivamente associada ao risco de câncer colorretal, sendo observada em homens e mulheres de diferentes regiões geográficas e diferentes localizações anatômicas.

## **Diabetes mellitus**

Câncer colorretal e diabetes mellitus compartilham fatores de risco ambientais semelhantes e estudos epidemiológicos evidenciam a associação positiva entre as duas doenças (ver, por exemplo, ATCHISON et al., 2011; FLOOD et al., 2010; HE et al., 2010).

JIANG et al. (2011) realizaram metanálise para avaliar a relação entre diabetes mellitus e câncer colorretal utilizando estudos de coorte. Achados deste estudo indicam que, em comparação a indivíduos não-diabéticos, indivíduos com diabetes mellitus podem ter mais de 20% de aumento no risco de câncer colorretal. A associação positiva foi consistente, tanto para homens quanto para mulheres nos estudos realizados na América do Norte, Europa e Ásia.

Fatores de prevenção epidemiologicamente estabelecidos incluem atividade física (HALLE e SCHOENBERG, 2009; WINZER et al., 2011), terapia de reposição hormonal (LIN et al., 2012) e consumo de aspirina (BOSETTI et al., 2012), com a redução do risco na ordem de 20 a 30%, e adoção de endoscopia com a remoção das lesões pré-cancerosas, para a qual foi reportado a forte redução do risco (BRENNER et al., 2011; ELMUNZER et al., 2012).

Ainda é necessário estabelecer causalidade, mas estudos epidemiológicos têm mostrado consistentemente uma associação inversa entre a concentração sérica de vitamina D e o risco de câncer colorretal (MA et al., 2011). Adicionalmente, embora não haja consistência, alguns dados sugerem efeito protetor fraco de dietas ricas em frutas, legumes, fibras de cereais e grãos integrais (AUNE et al., 2011a, 2011b), laticínios (AUNE et al., 2012), ou peixe (WU et al., 2012) e, terapia com estatina (LOCHHEAD e CHAN, 2013).

### 1.1.3 Status socioeconômico

O relacionamento entre status socioeconômico e câncer tem sido estudado para vários tipos de tumores (ver, por exemplo, ANTUNES, 2005; IBFELT et al, 2013; LEVI et al., 2013; MENVIELLE et al, 2013; PARISE e CAGGIANO, 2013; WEIDERPASS e PUKKALA, 2006). No entanto, conforme MANSER e BAUERFEIND (2014), dados sobre o impacto do status socioeconômico em câncer colorretal são esparsos.

Em artigo de revisão sistemática que abordou o relacionamento entre status socioeconômico e câncer colorretal, MANSER e BAUERFEIND (2014) reportaram associação entre status socioeconômico e incidência de câncer colorretal, porém não foi observado padrão geográfico homogêneo nesta associação. Como por exemplo, os estudos realizados com dados dos Estados Unidos relataram associação inversa entre risco de câncer de cólon e status socioeconômico, ou seja, os maiores riscos estão entre os menores níveis do status socioeconômico, e nos estudos europeus a associação é inversa ou não estatisticamente significativa, o risco diminui para os níveis inferiores de status socioeconômico ou são não significativamente alterados. No caso de mortalidade, a maioria dos estudos norte americanos e europeus relatam um aumento da mortalidade por câncer colorretal entre as pessoas com baixo nível socioeconômico, em consonância com os relatos de sobrevida reduzida em pessoas com baixo nível socioeconômico. As associações do status econômico com mortalidade e sobrevida apresentam mesmo padrão geográfico.

Utilizando dados do estudo prospectivo *National Institutes of Health-AARP Diet and Health* (NIH-AARP) com 506.488 homens e mulheres, DOUBENI et al. (2012a) constataram que as disparidades socioeconômicas no risco de câncer colorretal são atenuadas pelo ajuste de fatores comportamentais. Apontam que comportamentos não saudáveis, mas modificáveis, como a falta atividade de física e hábitos alimentares não saudáveis, conjuntamente com baixo nível do status socioeconômico contribuem para a incidência de câncer colorretal. E em estudo complementar, DOUBENI et al. (2012b) mostram que o alto risco de câncer colorretal potencialmente evitável entre as pessoas com baixo nível socioeconômico pode ser explicado, em parte, pela maior prevalência de obesidade, padrões alimentares pouco saudáveis, sedentarismo e tabagismo nesta população.

Os níveis altos de status socioeconômico têm sido associados com o desenvolvimento do câncer colorretal (SHAH et al., 2014; MOHEBBI et al, 2008; ROHANI-RASAF et al, 2013). No entanto, não é fácil diferenciar nas publicações o impacto do status socioeconômico na incidência de câncer colorretal do impacto do status socioeconômico no acesso à terapia (MANSER e BAUERFEIND, 2014).

Estudos anteriores demonstraram que o baixo nível socioeconômico está associado a um aumento do risco de mortalidade em pacientes com câncer colorretal (AARTS et al., 2010; STORLI et al., 2011). Estilo de vida, acesso e uso de assistência médica, estágio do tumor à época do diagnóstico e a presença de comorbidades devem influenciar a mortalidade (FREDERIKSEN et al., 2009a; KOO et al., 2010; SCHRIJVERS et al., 1995; VAN GESTEL et al., 2013). Diferenças na administração e dosagem apropriada de tratamento adjuvante e neoadjuvante em relação ao status socioeconômico foram relatadas, e podem afetar o prognóstico em diferentes

subgrupos de pacientes (SCHRAG et al., 2001; AYANIAN et al., 2003; LEMMENS et al., 2005).

DIK et al. (2014) constataram que o status socioeconômico está associado a diferenças de tratamento cirúrgico e resultados de curto prazo após a cirurgia. As diferenças foram observadas independente de idade, sexo, comorbidades e estágio da doença no momento do diagnóstico. Adicionalmente, FREDERIKSEN et al. (2009b) relataram diferenças específicas relacionadas ao status socioeconômico nas características de tratamentos cirúrgicos, incluindo técnica de procedimento, cirurgia de emergência, resultados de qualidade e complicações.

O status socioeconômico está associado com a sobrevida de pacientes com câncer colorretal (AARTS et al., 2010; FREDERIKSEN et al., 2009b; WRIGLEY et al., 2003). O número relativamente menor de comorbidades, um estilo de vida mais saudável, o estágio da doença ao ser diagnosticada e tratamento apropriado são os principais fatores associados a maior sobrevida em pacientes com melhor status socioeconômico (ver, por exemplo, AARTS et al., 2010; FREDERIKSEN et al., 2009b; POLEDNAK et al., 2001). Estudos utilizando medidas de status socioeconômico apontam que indivíduos provenientes de regiões mais carentes que são diagnosticados com câncer colorretal em fase avançada têm menores taxas de sobrevida (BARCLAY et al., 2015; IONESCU et al., 1998; MANDELBLATT et al., 1996; WHYNES et al., 2003).

#### 1.1.4 Distribuição espacial do câncer colorretal

Análise espacial tem sido usada para a avaliação da distribuição geográfica de vários tipos de câncer (ver, por exemplo, ROSENBERG et al., 1999; HEGARTY et al., 2010; TIMANDER e McLAFFERTY, 1998). No entanto, mesmo com o conhecimento da variação geográfica da incidência e mortalidade, ainda são poucos os estudos que consideram a distribuição espacial do câncer colorretal, porém, conforme estudos citados a seguir, técnicas de análise espacial têm sido utilizadas nas diversas dimensões do câncer colorretal: incidência, mortalidade, sobrevida, estagiamento à época de diagnóstico, entre outros.

SHAH et al. (2014) descrevem a ocorrência espacial de câncer colorretal considerando fatores sociodemográficos em Kuala Lumpur. O estudo encontrou padrões espaciais significativos de incidência de câncer colorretal, *hot spots* foram identificados nas áreas noroeste de Kuala Lumpur e *cold spots* nas áreas do nordeste. No noroeste concentram-se terras de alto preço e imóveis residenciais caros. A maioria da população é conhecida por ter elevado status socioeconômico. Enquanto as áreas do nordeste são conhecidas por serem densamente ocupadas e com residências de baixo custo. A maioria da população que vive no nordeste tem nível socioeconômico entre baixo e médio.

Ao avaliarem a tendência e a distribuição geográfica da incidência de câncer colorretal em León (Espanha), MARTÍN SÁNCHEZ et al. (2012) encontraram taxas equivalentes as encontradas em países desenvolvidos. A distribuição espacial das taxas

de incidência foi estimada pelo modelo de regressão espacial bayesiano proposto por BESAG et al. (1991).

FUKUDA et al. (2005) identificaram aglomerados espaciais com altas taxas de mortalidade por câncer colorretal. Estes *clusters* tinham nível socioeconômico alto e com alta densidade populacional, que eram características urbanas representadas pelo índice em estudo. Os resultados indicam, portanto, uma associação positiva entre a mortalidade por câncer colorretal e índice socioeconômico de urbanização.

HENRY et al. (2009), usando modelo espaço-temporal, constataram que a sobrevida de pacientes com câncer colorretal diagnosticados em New Jersey varia em função da localização residencial, mesmo após ajuste para características da doença e do paciente. E, utilizando modelo multinível, também após ajuste de características individuais, LIAN et al. (2011) mostram que áreas com baixo nível socioeconômico estão relacionadas a redução da sobrevida de pacientes com câncer colorretal. Os dados são oriundos da coorte *NIH-AARP Diet and Health Study*.

A partir de um processo pontual, LIANG et al. (2009b) avaliaram separadamente as distribuições dos casos de câncer de cólon e de reto em *Minnesota* (Estados Unidos) e identificaram áreas em que o rastreamento para câncer de cólon deve ser intensificado.

WAN et al. (2012) investigaram como a distribuição espacial dos serviços de tratamento de câncer, incluindo fatores não espaciais, influenciam a sobrevida de pacientes com câncer colorretal. Os resultados mostram a importância do acesso aos cuidados e dão informações que devem ser utilizadas para melhorar a alocação de recursos médicos.

## 1.2 MÉTODOS PARA DADOS DE ÁREA

### 1.2.1 Introdução

Dados referentes a unidades de área não sobrepostas, em que estas áreas constituem uma região, são recorrentes em muitas áreas do conhecimento, como, por exemplo, agricultura, ecologia, economia e epidemiologia. As unidades de área podem formar um grid regular (*regular lattice*) ou definir polígonos, como bairros, regiões administrativas, áreas eleitorais, regiões censitárias etc. Os limites dos polígonos podem ser determinados por critérios administrativos, políticos, culturais, naturais etc. Para ilustrar, dados oriundos de sensoriamento remoto são exemplos de observações que formam um grid regular e dados correspondendo a bairros ou regiões administrativas definem uma partição de áreas irregulares (polígonos), compondo um mapa de determinada localidade (ver, por exemplo, BAILEY e GATRELL, 1995; CRESSIE e CASSIE, 1993; FISCHER e WANG, 2011 ou HAINING, 2003).

Normalmente, as observações são contagens dentro das unidades de área, como por exemplo, contagens populacionais. As unidades de área também podem ser elas próprias as unidades observacionais, por exemplo, taxa de impostos em cada região (BIVAND et al., 2013).

Conforme LAWSON (2006), como este tipo de medida têm natureza espacial, a aplicação de métodos de estatística espacial constitui uma parte essencial na análise e interpretação destes dados. A justificativa reside no fato de que o estudo de qualquer dado georreferenciado (isto é, que está vinculado a uma localização espacial ou

geográfica) pode ter características associadas à localização. Ou seja, as variáveis deste tipo de estudo podem apresentar alguma estrutura de correlação relacionada à localização. Consequentemente, é subjacente o princípio de TOBLER (1970): os valores de uma variável numa determinada área são semelhantes aos valores desta variável em áreas próximas.

A presença de autocorrelação espacial torna a análise estatística usual não apropriada a dados de área, o que torna a análise de dados espaciais diferente de outras formas de análise de dados (FISCHER; WANG, 2011). Há um aumento da probabilidade do erro tipo I quando a estrutura de autocorrelação não é considerada na análise, ou seja, os intervalos de confiança não são estimados adequadamente quando as observações não são independentes, e, portanto, testes de hipóteses não são apropriados (ver, por exemplo, LEGENDRE et al., 2002; LENNON, 2000; LICHSTEIN et al., 2002).

Neste tipo de estudo, avaliação da relação entre a distribuição geográfica dos valores observados de uma variável de interesse e variáveis explicativas é implementada por meio de modelos de regressão espacial, que são modelos que estendem os modelos clássicos de regressão linear com um termo adicional que incorpora a estrutura de autocorrelação dos dados. Este termo adicional considera as áreas vizinhas a partir da “matriz de pesos espaciais” (KISSLING e CARL, 2008).

Portanto, seguindo DORMANN et al. (2007), no processo de modelagem de dados correlacionados, a primeira etapa é verificar se há autocorrelação nas observações que possam influenciar os resultados do modelo clássico, isto é, testar se os resíduos do modelo de regressão não espacial adotado apresentam autocorrelação.

A seção 1.2.2 apresenta o conceito de vizinhança e a definição da matriz de pesos espaciais, utilizada para ponderar as áreas vizinhas na formulação matemática da autocorrelação espacial. A seções 1.2.3 mostra as principais medidas usadas para quantificar autocorrelação espacial e na seção 1.2.4 são apresentados os modelos de regressão espacial mais frequentemente adotados na análise de dados de área, tanto na abordagem clássica (frequentista) quanto bayesiana.

### 1.2.2 Vizinhança e Matriz de Pesos Espaciais

A primeira etapa para calcular a matriz de pesos espaciais consiste na definição de quais são os pares de observações considerados vizinhos. A segunda etapa é atribuir pesos a cada par de vizinhos identificados (BIVAND et al., 2013).

De modo geral, conforme MŁODAK (2013), a noção de vizinhança é usualmente associada à proximidade de dois objetos. A interpretação mais popular deste termo é que se estes objetos são duas regiões e a proximidade é perceptível na dimensão física, isto é, no contexto que existem limites comuns estabelecidos como resultado de decisões administrativas ou acordos políticos. No entanto, atualmente, a vizinhança física tem se tornado menos importante que a vizinhança social ou econômica. Isto significa que considerar adjacências para a representação espacial de vizinhança pode não ser apropriado com relação a alguns fenômenos demográficos, sociais ou econômicos. Vale ressaltar que, em muitas situações práticas, a distância entre duas localidades é medida pelo tempo necessário para ir de uma à outra, e não como tradicionalmente em quilômetros.

Portanto, há diversas maneiras de se estabelecer um par de vizinhos, incluindo a definição de acordo com as distâncias entre centróides, considerando duas regiões vizinhas se compartilham uma fronteira, e assim por diante (EARNEST et al., 2007). Sendo, a adoção de áreas adjacentes, uma prática comum para especificar a vizinhança. No entanto, para muitos conjuntos de dados a relação entre as sub-regiões podem ser melhor quantificadas usando distâncias ou outros critérios (SONG e OLIVEIRA, 2012).

Contiguidade de ordem superior pode ser definida de maneira recursiva, no sentido de que um objeto (área) é considerado vizinho de ordem superior se é vizinho de um vizinho de ordem inferior (FISCHER e WANG, 2011).

Formalmente, uma determinada estrutura de vizinhança pode ser descrita pela matriz de contiguidade ou matriz de pesos espaciais  $W$ , dada por:

$$W = \begin{bmatrix} w_{11} & w_{12} & \cdots & w_{1n} \\ \vdots & \ddots & & \vdots \\ w_{n1} & w_{n2} & \cdots & w_{nn} \end{bmatrix},$$

em que  $n$  representa o número de áreas (observações ou observações agregadas) do estudo e  $w_{ij}$  corresponde a um peso atribuído ao par de áreas  $(i, j)$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$  e  $j = 1, 2, \dots, n$ . Por convenção, os elementos da diagonal da matriz são zero, enquanto que os demais elementos,  $w_{ij}$ , ( $i \neq j$ ) são diferentes de zero quando as localizações  $i$  e  $j$  são consideradas vizinhas (ver, por exemplo, ANSELIN, 1988; FORTIN; DALE, 2005; FISCHER e WANG, 2011).

Cada elemento  $w_{ij}$  representa a medida de proximidade espacial entre o par de áreas  $(i, j)$ . Como regra, a escolha dos pesos espaciais ( $w_{ij}$ ) dependerá do tipo específico de dado que se está lidando e mecanismos específicos pelos quais se espera

que a dependência espacial possa ser determinada (BAILEY e GATRELL, 1995). Ou seja, ou pesos são atribuídos de acordo com critérios estipulados para caracterizar a topografia do conjunto de dados.

Conforme citado por KISSLING e CARL (2008), a dependência espacial de uma localidade (unidade de área) com relação aos seus vizinhos é modelada como a matriz de variância-covariância do modelo de regressão espacial adotado, baseada na matriz de pesos  $W$ .

EARNEST et al. (2007), em artigo que analisa o impacto da matriz de pesos na estimação de modelos CAR, afirmam que é necessário fazer uma extensa avaliação dos pontos fortes e fracos das possíveis abordagens para a ponderação da vizinhança, uma vez que os resultados da análise podem variar substancialmente, dependendo do esquema escolhido.

### 1.2.3 Autocorrelação Espacial

Autocorrelação espacial é a propriedade de variáveis aleatórias assumir valores, tomados aos pares, que são mais similares (autocorrelação positiva) ou menos similares (autocorrelação negativa) do que o esperado para pares de observações selecionadas aleatoriamente (LEGENDRE, 1993). Ou seja, conforme FISCHER e WANG (2011), autocorrelação espacial é a correlação entre as observações de uma variável estritamente atribuída a proximidade destas observações no espaço geográfico, de acordo com a topologia (vizinhança) estabelecida.

A análise da autocorrelação espacial em si pode levar a importantes descobertas sobre a escala em que os padrões espaciais ocorrem e pode sugerir fatores subjacentes com padrões semelhantes (ROSENBERG et al., 1999).

As medidas e testes estatísticos para a autocorrelação espacial podem ser diferenciados pelo escopo ou escala de análise. De acordo com MALCZEWSKI (2010), as medidas com escopo global medem o grau geral de associação espacial considerando todo o conjunto de dados, consideram todas as áreas em estudo. No entanto, se existirem variações locais na associação espacial, as estatísticas globais podem descrever de modo inadequado dependência espacial em toda a área de estudo.

## Medidas Globais para Autocorrelação Espacial

Os coeficientes de autocorrelação espacial foram introduzidos por MORAN (1950) e GEARY (1954). Estas medidas são as mais frequentemente utilizadas para medir o grau de associação espacial de uma variável quantitativa, e para testar a hipótese de que não há autocorrelação (FORTIN e DALE, 2005).

De modo análogo ao coeficiente de correlação de Pearson, para medir associação, o Índice  $I$  de Moran, baseia-se no produto cruzado dos valores centralizados na média. O Índice  $I$  de Moran é dado por:

$$I = \frac{n}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij}} \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (y_i - \bar{y})(y_j - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2},$$

em que  $y_i$  é a  $i$ -ésima observação,  $\bar{y}$  é a média amostral e  $w_{ij}$  é o peso espacial correspondente a vizinhança  $(i, j)$ . Para maiores detalhes, ver, por exemplo, CLIFF e ORD (1981), LEGENDRE e LEGENDRE (1984) e SOKAL e ODEN (1978).

A Estatística  $C$  de Geary para medir associação se baseia no quadrado das distâncias entre os pares adjacentes (vizinhos), é dada pela expressão:

$$C = \frac{(n - 1)}{2 \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij}} \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij} (y_i - y_j)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2},$$

em que  $y_i$  é a  $i$ -ésima observação,  $\bar{y}$  é a média amostral e  $w_{ij}$  é o peso espacial do correspondente a vizinhança  $(i, j)$ . Para maiores detalhes, ver, por exemplo, CLIFF e ORD (1981), LEGENDRE e LEGENDRE (1984) e SOKAL e ODEN (1978).

Embora ambas as estatísticas quantifiquem dependência espacial de uma variável, elas não fornecem as mesmas informações:  $C$  enfatiza as diferenças de valores entre pares de observações, enquanto  $I$  enfatiza a covariância entre os pares. Isso significa que a Estatística  $C$  de Geary é mais sensível à diferenças quando as unidades de área têm poucos vizinhos (STOJANOVA et al, 2011).

De acordo com BAILEY e GATRELL (1995), estas duas medidas não estão restritas ao intervalo  $(-1, 1)$  como no caso do coeficiente de correlação não espacial. No entanto, é pouco provável que se encontre o Índice  $I$  de Moran e a Estatística  $C$  de Geary fora deste intervalo para conjuntos de dados reais e matrizes de proximidades realistas.

É importante ressaltar que coeficientes de autocorrelação espacial positivos indicam os valores da variável em estudo são semelhantes na vizinhança, ou seja pode-se identificar *clusters* nas áreas pesquisadas. E, coeficientes de autocorrelação espacial

com valores negativos indicam que os valores das variáveis em estudo nas áreas vizinhas são dissimilares. Coeficientes de autocorrelação com valor zero ocorrem quando os valores da variável em estudo não estão associados à localização (ver, por exemplo, FORTIN e DALE, 2005).

As estatísticas de Moran e de Geary podem ser utilizadas para avaliar se há diferenças significativas entre o arranjo espacial observado e a suposição de que áreas próximas não afetam a vizinhança, a suposição de independência espacial ou “hipótese nula” (ver, por exemplo, BAILEY e GATRELL, 1995; CRESSIE e CASSIE, 1993; FISCHER e WANG, 2011; LAWSON, 2006).

### **Medidas Locais para Autocorrelação Espacial**

As medidas locais de autocorrelação espacial são variantes dos coeficientes globais de autocorrelação (ANSELIN, 1995; GETIS e ORD, 1992; ORD e GETIS, 1995). Estas estatísticas medem a dependência de uma variável em determinada área com relação a vizinhança (MALCZEWSKI, 2010), são particularmente úteis na identificação de heterogeneidade entre as observações (áreas), na detecção de *clusters* e *outliers* (ANSELIN, 1995; BOOTS e TIEFELSDORF, 2000).

Três tipos de coeficientes locais são calculados para cada área em estudo (ROSENBERG et al., 1999). As medidas  $G_i(d)$  e  $G_i^*(d)$  propostas por GETIS e ORD (1992) e os indicadores locais de associação espacial – LISA (da sigla em inglês para

*local indicators of spatial association*) – correspondentes ao Índice  $I$  de Moran e a Estatística  $C$  de Geary, propostos por ANSELIN (1995).

O Índice Local  $I_i$  de Moran,  $i = 1, 2, \dots, n$ , é dado por:

$$I_i = \frac{n(y_i - \bar{y}) \sum_{j \in J_i} w_{ij} (y_j - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2},$$

em que  $y_i$  é a  $i$ -ésima observação,  $\bar{y}$  é a média amostral,  $w_{ij}$  é o peso espacial correspondente a vizinhança  $(i, j)$  e  $J_i$  denota o conjunto de vizinhos da área  $i$  (ANSELIN, 1995).

#### 1.2.4 Modelos de Regressão Espacial

Seguindo a descrição para modelos de regressão espacial dada por DUKER et al. (2006), este processo de modelagem incorpora duas fontes de variação:

- o efeito na média atribuído a localização espacial ou a variáveis explicativas;
- variabilidade espacial atribuída a interação com a vizinhança.

Ou seja, no modelo espacial considerado, a variável resposta  $y_s$  depende da área  $s$ . Portanto, se  $n$  localizações são consideradas, então  $y_{s_i}$ , é o conjunto de  $n$  observações realizadas nas localizações  $s_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ .

Segue-se que o modelo de regressão espacial é dado pela forma geral:

$$y(s_i) = \mu(s_i) + \varepsilon,$$

em que  $\mu(s_i)$  é o valor esperado da variável resposta no local  $s_i$  e  $\varepsilon$  é o termo de erro com variância  $\Sigma$ . Portanto, o efeito na média atribuído a localização espacial ou a variáveis explicativas é modelado por  $\mu(s_i)$  e variabilidade espacial atribuída a interação com a vizinhança é modelada por  $\Sigma$ .

Dentre os métodos existentes para tratar dados com estrutura espacial subjacente, os modelos SAR (*Simultaneous Autoregressive*) e CAR (*Conditionally Autoregressive*) são usualmente adotados (REN e SUN, 2014). Estes modelos assumem que a variável resposta  $y(s)$  seja modelada tanto por variáveis explicativas quanto pelo valor de  $y(s)$  em localidades vizinhas (CRESSIE e CASSIE, 1993; HAINING, 2003; LICHSTEIN et al., 2002). A classe de modelos SAR foi proposta por WHITTLE (1954) e a classe CAR por BESAG (1974). Uma descrição completa destes modelos pode ser vista, por exemplo, em CRESSIE e CASSIE (1993), LICHSTEIN et al. (2002) ou HAINING (2003).

No caso bayesiano, de acordo com LEE (2013), a abordagem mais utilizada para tratar a estrutura espacial subjacente a um conjunto de dados é acrescentar efeitos aleatórios espacialmente correlacionados ao preditor linear, como parte de um modelo hierárquico bayesiano. Os efeitos aleatórios são frequentemente representados por um modelo CAR (BESAG et al., 1991).

### **Modelos Autoregressivos Simultâneos – SAR**

Diferentes modelos SAR podem ser descritos dependendo de como se supõe que o processo autoregressivo ocorre (para detalhes, consultar, por exemplo,

ANSELIN (1988) e HAINING (2003)). A seguir são apresentados os modelos simultâneos mais adotados em epidemiologia.

- *Spatial Lag*

O modelo *spatial lagged* ( $SAR_{lag}$ ) assume que o processo autoregressivo é dado pela variável resposta (autocorrelação espacial inerente), inclui o termo  $\rho\mathbf{W}$  para modelar a autocorrelação espacial na variável resposta  $\mathbf{y}$ , bem como os termos da regressão linear ordinária  $\mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}$ . O modelo  $SAR_{lag}$  é um modelo autoregressivo de primeira ordem, tem a forma, em notação matricial:

$$\mathbf{y} = \rho\mathbf{W}\mathbf{y} + \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon},$$

em que  $\rho$  é o coeficiente de autoregressão espacial,  $\mathbf{W}$  é a matriz de pesos espaciais,  $\boldsymbol{\beta}$  é o vetor com os coeficientes da matriz de variáveis explicativas  $\mathbf{X}$  e  $\boldsymbol{\varepsilon}$  um termo de erro espacialmente independente.

- *Spatial Error*

O modelo *spatial error* ( $SAR_{error}$ ) assume que o processo autoregressivo é encontrado no termo referente ao erro, a dependência espacial ocorre a partir dos erros. Isto é mais realista se a autocorrelação espacial não é totalmente explicada pela inclusão de variáveis explicativas (dependência espacial induzida), por exemplo, se uma variável explicativa espacialmente estruturada não foi considerada (DINIZ-FILHO et al., 2003) ou se a autocorrelação espacial é inerente à variável resposta. O modelo  $SAR_{error}$  estende a regressão linear ordinária com o termo  $\lambda\mathbf{W}\mathbf{u}$ , um processo espacial autoregressivo de primeira ordem, dado por:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \lambda\mathbf{W}\mathbf{u} + \boldsymbol{\varepsilon},$$

em que  $\lambda$  é o coeficiente de autoregressão espacial,  $\mathbf{W}$  é a matriz de pesos espaciais,  $\boldsymbol{\beta}$  é o vetor com os coeficientes da matriz de variáveis explicativas  $\mathbf{X}$ ,  $\mathbf{u}$  representa o erro espacialmente correlacionado e  $\boldsymbol{\varepsilon}$  um termo de erro espacialmente independente.

### Autoregressivos Condicionais – CAR

A especificação CAR consiste na distribuição condicional dos termos do erro espacial. Neste caso, a distribuição de  $e_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , condicionado em  $e_{\sim i}$  (valor de todos os termos do erro, exceto o próprio  $e_i$ ) é dada. Ao invés de todo o vetor  $e_{\sim i}$ , somente a vizinhança da área  $i$  é utilizada. Este fato é representado por  $e_{j \sim i}$ . Então, uma maneira direta de representar a distribuição condicional dos  $e_{\sim i}$  é:

$$e_i | e_{j \sim i} \sim N \left( \frac{\sum_{j \sim i} c_{ij} e_j}{\sum_{j \sim i} c_{ij}}, \frac{c_{ij} \sigma_{e_i}^2}{\sum_{j \sim i} c_{ij}} \right),$$

em que os  $c_{ij}$  são os parâmetros de dependência.

### Modelos autoregressivos condicionais bayesianos – CAR bayesianos

Na abordagem bayesiana, para tratar a autocorrelação espacial normalmente é acrescentado ao preditor linear um conjunto de efeitos aleatórios espacialmente correlacionados, definindo um modelo hierárquico. Os efeitos aleatórios são

representados com uma estrutura autoregressiva condicional (CAR), em que autocorrelação espacial é induzida a partir da estrutura de vizinhança. As prioris CAR de Besag, York e Mollié – Modelo BYM – (BESAG et al., 1991) e a alternativa desenvolvida por LEROUX et al. (1999) são as mais frequentemente adotadas.

As apresentação e nomenclatura adotadas para estes modelos segue de perto o *vignette* para biblioteca **CARBayes** (LEE, 2013) do software R.

### Nível 1 – verossimilhança dos dados

As  $n$  unidades de área da região de estudo  $S$  sem sobreposição,  $S = \{S_1, \dots, S_n\}$ , são vinculadas a um conjunto de variáveis resposta  $Y = (Y_1, Y_2, \dots, Y_n)^T$  e a um vetor de ajuste (*offset*) conhecido  $O = (O_1, O_2, \dots, O_n)^T$ . O padrão espacial na resposta é modelado por  $p$  variáveis explicativas  $X = (x_1, x_2, \dots, x_p)^T$  e pelo conjunto de efeitos aleatórios  $\phi = (\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n)^T$ . A autocorrelação espacial remanescente nos dados após o ajuste das variáveis é modelada pelos efeitos aleatórios.

Deste modo, o modelo geral CAR bayesiano é uma extensão dos modelos lineares generalizados, dado por:

$$Y_k | \mu_k \sim f(y_k | \mu_k, v^2), \text{ para } k = 1, \dots, n,$$

$$g(\mu_k) = x_k^T \beta + \phi_k + O_k$$

em que as variáveis resposta  $Y_k$ ,  $k = 1, \dots, n$ , pertencem à família exponencial de distribuições, como por exemplo binomial, normal e Poisson, têm valor esperado denotado por  $E[Y_k] = \mu_k$  e  $v^2$  é um parâmetro adicional de escala.

Os valores esperados das variáveis respostas são relacionados ao preditor linear via uma função de ligação inversível  $g(\cdot)$ . O vetor de variáveis explicativas é denotado por  $\mathbf{x}_k^T = (1, x_{k1}, \dots, x_{kp})$ , em que o primeiro termo corresponde ao intercepto. O vetor de parâmetros da regressão é dado por  $\beta = (\beta_0, \dots, \beta_p)$  e  $O_k$ , é o *offset*.

## Nível 2 – Distribuições a priori

Uma priori normal independente é especificada para cada parâmetro da regressão  $\beta_j$ , isto é  $\beta_j \sim N(m_j, v_j)$ ,  $j = 0, 1, 2, \dots, p$  e a priori conjugada gama inversa é atribuída ao parâmetro de escala  $v^2$  da distribuição normal. As prioris CAR são comumente especificadas como um conjunto de  $n$  distribuições univariadas  $f(\phi_k | \phi_{-k})$  para  $k = 1, 2, \dots, n$ , em que  $\phi_{-k} = (\phi_1, \dots, \phi_{k-1}, \phi_{k+1}, \dots, \phi_n)$ .

Quatro diferentes prioris CAR são comumente adotadas para modelar autocorrelação espacial na literatura estatística, a intrínseca, os modelos BYM (ambos propostos por BESAG et al., 1991), a alternativa aos modelos BYM de LEROUX et al. (1999) e a proposta de STERN e CRESSIE (1999).

Cada modelo é um caso especial de Campo Aleatório de Markov Gaussiano (GMRF, da sigla em inglês), e pode ser escrito de forma geral como  $\phi \sim N(\mathbf{0}, \tau^2 \mathbf{Q}^{-1})$ , em que  $\mathbf{Q}$  é a matriz de precisão que deve ser singular (LEE, 2013). Esta matriz controla a estrutura de autocorrelação espacial dos efeitos aleatórios, e é baseada na matriz não negativa simétrica de vizinhança ou na matriz de pesos  $\mathbf{W}$ . A especificação binária representando contiguidade

geográfica é a representação mais comumente usada, em que  $w_{kj} = 1$  se as unidades de áreas  $S_k$  e  $S_j$  compartilham uma borda e  $w_{kj} = 0$  caso contrário. Esta especificação relaciona  $\phi_k$  e  $\phi_j$  às unidades geográficas adjacentes  $S_k$  e  $S_j$  ( $w_{kj} = 1$ ), tornando-os correlacionados. Enquanto que efeitos aleatórios relativos a áreas não contíguas são condicionalmente independentes, dado o valor remanescente do efeito aleatório.

- **Modelo autoregressivo de Besag, York e Mollié – CAR BYM**

O modelo proposto substitui o efeito aleatório  $\phi_k$  por  $\theta_k + \phi_k$ . Este modelo é conhecido como modelo de convolução ou modelo BYM (BESAG et al., 1991) e são os modelos autoregressivos condicionais bayesianos mais frequentemente usados na prática.

$$Y_k | \mu_k \sim f(y_k | \mu_k, v^2), \text{ para } k = 1, \dots, n,$$

$$g(\mu_k) = x_k^T + \theta_k + \phi_k + O_k,$$

$$\theta_k \sim N(0, \sigma^2),$$

$$\phi_k | \phi_{-k} \sim N\left(\frac{\rho \sum_{i=1}^n w_{ki} \phi_i}{\rho \sum_{i=1}^n w_{ki} + 1 - \rho}, \frac{\tau^2}{\rho \sum_{i=1}^n w_{ki} + 1 - \rho}\right).$$

A esperança condicional é a média dos efeitos aleatórios das áreas da vizinhança, enquanto que a variância condicional é inversamente proporcional ao número de vizinhos. A especificação é apropriada porque se o efeito aleatório é espacialmente correlacionado, então quanto mais vizinhos em uma determinada áreas, mais informação há sobre o valor deste efeito aleatório.

Em comum com outros parâmetros de variância, é atribuído ao  $\tau^2$  a priori conjugada gama-inversa. Uma fragilidade do modelo é que são estimados dois conjuntos de efeitos aleatórios para cada observação, em que somente a soma é identificada nos dados.

- **Modelo autoregressivo de Leroux, Lei e Breslow – CAR Leroux**

LEROUX et al. (1999) propuseram prioris CAR alternativas para modelar a autocorrelação espacial, usando somente um conjunto de efeitos aleatórios. O modelo é dado por:

$$Y_k | \mu_k \sim f(y_k | \mu_k, \nu^2), \text{ para } k = 1, \dots, n,$$

$$g(\mu_k) = x_k^T + \phi_k + O_k,$$

$$\phi_k | \phi_{-k} \sim N \left( \frac{\rho \sum_{i=1}^n w_{ki} \phi_i}{\rho \sum_{i=1}^n w_{ki} + 1 - \rho}, \frac{\tau^2}{\rho \sum_{i=1}^n w_{ki} + 1 - \rho} \right).$$

Neste caso  $\rho$  é um parâmetro de autocorrelação espacial, com  $\rho = 0$  correspondendo a independência, enquanto  $\rho = 1$  corresponde a forte autocorrelação espacial. Uma priori uniforme no intervalo (0,1) é especificada para  $\rho$ , enquanto que para o parâmetro  $\tau^2$  é atribuída uma gama inversa, como usualmente. O modelo intrínseco (proposta de BESAG et al. (1991) precursora do modelo BYM) é obtido quando  $\rho = 1$ .

### 1.3 JUSTIFICATIVA

O Município de São Paulo apresenta taxas de incidências de câncer colorretal similares às taxas encontradas nos países em desenvolvimento. A existência de um registro de câncer de base populacional no Município associado ao fato do envelhecimento população brasileira foi determinante na motivação e viabilidade desta pesquisa. Adicionalmente, o Brasil é um país em transição econômica.

Avaliar as frequências e distribuição geográfica da ocorrência de câncer colorretal de modo especializado e atualizado ajuda a compreender a doença e pode ser importante no estabelecimento de novas hipóteses etiológicas e no desenvolvimento de políticas (estratégias) de prevenção e controle.

Ao se considerar esta abordagem na definição de políticas públicas, há a oportunidade de tratar a problemática de modo especializado (incluindo aspectos geográficos, demográficos, disponibilidade e acesso a rede de tratamento etc.) e incorporar anseios e prioridades da população, aumentando as chances de sucesso na implementação e manutenção das ações estabelecidas.

Investigar variação geográfica da incidência de câncer colorretal conjuntamente com indicadores socioeconômicos pode revelar diferenças locais importantes na ocorrência da doença.

Os modelos autoregressivos são conhecidos na literatura estatística há décadas. No entanto, somente nos últimos anos a utilização destes modelos em epidemiologia tem se tornado usual, dado o avanço da epidemiologia espacial e a popularização de

softwares com rotinas implementadas de análise e estimação considerando os modelos autoregressivos.

Em epidemiologia do câncer, os estudos que têm adotado os modelos autoregressivos se restringem a um pequeno número de possibilidades para incorporar interações espaciais. Normalmente não testam a grande variedade de opções de especificação dos modelos autoregressivos (como diferentes vizinhos, matrizes de pesos ou, mesmo, tipos de modelo) e não investigam sistematicamente a qualidade do ajuste obtido.

Apresentar propostas de modelagem, buscando indicadores da qualidade de ajuste, é importante para estabelecer a validade do estudo. Adicionalmente, adoção de modelos estatísticos apropriados é fundamental para a compreensão do fenômeno em análise.

## **2. OBJETIVOS**

2.1 Descrever as taxas de incidência e de mortalidade do câncer colorretal no Município de São Paulo, segundo sexo e faixa etária, no período de 1997 a 2009.

2.2 Realizar análise da distribuição espacial segundo distrito dos casos de câncer colorretal diagnosticados no Município de São Paulo entre 1997 e 2009.

2.2.1 A partir da análise exploratória da distribuição geográfica dos casos revelar diferenças locais importantes para risco de câncer colorretal.

2.2.2 Avaliar o relacionamento entre os casos diagnosticados de câncer colorretal e indicadores socioeconômicos, considerando a distribuição geográfica destas variáveis: descrever o padrão espacial das variáveis em análise.

2.2.3 Comparar as estimativas obtidas a partir de três diferentes classes de modelos autoregressivos: SAR, CAR e CAR Bayesiano.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Este estudo tem como base os casos de câncer colorretal diagnosticados na população do Município de São Paulo entre 1997 e 2009. A análise foi realizada em duas etapas: na primeira, com caráter exploratório/descritivo, os dados analíticos foram utilizados para descrever a incidência e mortalidade por câncer colorretal no período pesquisado. Na segunda etapa, os casos de câncer colorretal foram geocodificados e agrupados por distrito administrativo e estudados segundo a metodologia de análise para dados de área. A segunda etapa implementada é classificada como estudo ecológico.

Conforme REZAEIAN et al. (2007), citando RICHARDSON (1996); GATRELL e BAILEY (1996) e LAWSON et al. (1999), análise ecológica é definida como a avaliação da associação entre a incidência de uma determinada doença e

variáveis de interesse (variáveis explicativas). Estas variáveis em um estudo ecológico são definidas em agregados de indivíduos.

As unidades de áreas adotadas, conforme ANTUNES (2005), foram estabelecidas em 1991 por razões administrativas, com o objetivo de delimitar áreas contíguas com características socioeconômicas relativamente homogêneas.

## 3.2 VARIÁVEIS E FONTES DE DADOS

### 3.2.1 Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo

Os dados referentes aos casos incidentes de câncer colorretal são oriundos do Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo (RCBP-SP). Foram registrados 39.250 novos casos<sup>1</sup> de câncer colorretal no período pesquisado, entre 1997 e 2009.

As seguintes variáveis foram utilizadas neste estudo:

- Data de diagnóstico;
- Data de nascimento;
- Data de óbito;
- Sexo;
- Idade;

---

<sup>1</sup> Os resultados apresentados pelas Tabelas 3, 4, 8 e 9 foram computados a partir de todos os registros de novos casos ocorridos no período de 1997 a 2009. As tabelas foram elaboradas gentilmente pelo RCBP-SP.

- Estado civil;
- Logradouro;
- Número do logradouro;
- Complemento do logradouro;
- Código postal (CEP);
- Código de topografia: catalogado segundo a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O).

### 3.2.2 Secretaria Municipal da Saúde e Secretaria Municipal de Desenvolvimento Urbano da Cidade de São Paulo

Para caracterização demográfica dos distritos administrativos do Município de São Paulo foram utilizadas as variáveis listadas a seguir, extraídas das bases de dados das Secretaria Municipal da Saúde e Secretaria Municipal de Desenvolvimento Urbano do Município de São Paulo. Estes dados foram elaborados pelas secretarias a partir de dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pela Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (Fundação SEADE). A data de referência é 1º de julho.

- População total e alfabetizada de 10 anos ou mais e taxa de alfabetização por distrito no ano 2000.

Fonte: IBGE. Censos Demográficos 2000.

Elaboração: Secretaria Municipal de Desenvolvimento Urbano/SMDU – Departamento de Estatística e Produção de Informação/Dipro.

- Densidade domiciliar (Pessoa/Domicílio) no ano 2000.
  - Fonte: IBGE. Censos Demográficos 2000.
  - Elaboração: Secretaria Municipal de Desenvolvimento Urbano/SMDU – Departamento de Estatística e Produção de Informação/Dipro.

Além da caracterização demográfica, a variável população por distrito foi utilizada no cálculo das taxas de incidência e mortalidade.

- População por distrito no ano 2000.

Fonte: IBGE. Censos Demográficos 2000.

Elaboração: Secretaria Municipal de Desenvolvimento Urbano/SMDU – Departamento de Estatística e Produção de Informação/Dipro.
- População por distrito nos anos intercensitários de 1997 a 2009.

Fonte: estimativas realizadas pela Fundação SEADE.

Elaboração: Secretaria Municipal da Saúde.

### 3.2.3 Mapa da Exclusão/Inclusão Social da Cidade de São Paulo

Para a caracterização socioeconômica dos distritos do Município de São Paulo, as variáveis utilizadas são do estudo Mapa da Exclusão/Inclusão Social da Cidade de

São Paulo (SPOSATI, 2003). Conforme SPOSATI (2003), o Mapa da Exclusão/Inclusão Social é uma metodologia de análise geoespacial de dados e produção de índices intraurbanos sobre a exclusão/inclusão social e a discrepância territorial da qualidade de vida. É um estudo interdisciplinar realizado por pesquisadores do Núcleo de Estudos e Pesquisas em Seguridade e Assistência Social da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (NEPSAS-PUC/SP), do Programa de Pesquisas em Geoprocessamento do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE) e Instituto de Estudos, Formação e Assessoria em Políticas Sociais (POLIS).

As variáveis selecionadas do estudo MAPA têm como referência o ano 2000 e podem ser agrupadas representando as dimensões autonomia, desenvolvimento humano e equidade nos distritos administrativos do Município de São Paulo e o índice resumo IEX 2000 que sintetiza estas dimensões.

**Autonomia:**

- IEX renda: índice de exclusão/inclusão da renda familiar média.

**Desenvolvimento humano:**

- IEX apvp: índice de exclusão/inclusão dos anos potenciais de vida perdidos;
- IEX 3a. idade: índice de exclusão/inclusão da proporção de idosos na população.

**Equidade:**

- IEX mulher chefe: índice de exclusão/inclusão da proporção distrital de mulheres chefes de família.

**Índice resumo:**

- IEX 2000: índice calculado a partir da composição das variáveis que definem exclusão/inclusão social.

Destaca-se que o termo status ou nível socioeconômico designa a posição de um indivíduo dentro de uma determinada estrutura social. E aqui estaremos limitados a esta concepção. Frequentemente o status socioeconômico é medido pela tríade meritocracia profissional, renda e educação, com implicação em comportamento e fatores ambientais.

Faz-se necessário diferenciar o impacto do status socioeconômico na incidência de câncer colorretal do impacto do status socioeconômico sobre o acesso à terapia. Além disso, diferenciar dados de status socioeconômicos referentes ao indivíduo e referentes à vizinhança.

Por outro lado, tanto a incidência quanto os indicadores adotados no estudo, são medidas que representam o território e têm caráter coletivo, pois se aplicam os mesmos argumentos de SPOSATI (2003): “É territorial por tomar por referência e unidade os 96 distritos da cidade. É coletiva por que não se refere a um cidadão mas às condições do distrito para o conjunto dos cidadãos”.

### 3.3 TAXAS DE INCIDÊNCIA E DE MORTALIDADE

Para o cálculo das taxas brutas anuais de incidência (TBI) e de mortalidade (TBM) foram utilizadas como denominador a contagem populacional do ano 2000 (Censos Demográficos – IBGE) e as estimativas da Fundação SEADE para os anos intercensitários de 1997 a 2009. As taxas específicas foram calculadas segundo sexo e faixa etária.

As taxas anuais ajustadas por idade de incidência (TAI) e de mortalidade (TAM) foram padronizados pelo método direto (LAURENTI et al., 1987), utilizando-se a população mundial de SEGI (1960) modificada por DOLL et al. (1966). A padronização é recomendada para possibilitar a comparação das taxas entre regiões ou períodos com estruturas etárias diferentes (MEDRONHO et al., 2009).

### 3.4 GEOCODIFICAÇÃO

A geocodificação foi realizada a partir dos campos da base de dados do RCBP-SP que compõem o endereço das ocorrências de câncer colorretal: Logradouro, Número do logradouro, Complemento do logradouro e Código postal. Os endereços foram normalizados e padronizados para a obtenção de suas respectivas posições geográficas (latitude e longitude). Os processos de normalização e padronização foram implementados de acordo com os procedimentos sugeridos por SKABA (2009) e as coordenadas foram obtidas da ferramenta Google Maps.

### 3.5 ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA INCIDÊNCIA

As ocorrências geocodificadas foram agregadas segundo distrito e as contagens resultantes utilizadas como numerador no cálculo da taxa bruta anual de incidência para cada distrito, considerando o período de 1997 a 2009. Para a análise da distribuição espacial da incidência, a média anual das taxas brutas de incidência foi adotada como variável resposta.

A primeira etapa da análise teve por objetivo a identificação de padrão espacial da média anual da taxa bruta da incidência. Foram calculadas medidas descritivas e avaliada graficamente a distribuição segundo distrito da média anual da taxa bruta de incidência em quintis. O Índice  $I$  de Moran e o Mapa LISA foram usados na identificação de agrupamentos. O Índice  $I$  de Moran mede o grau de associação espacial da variável resposta, é uma medida da autocorrelação espacial. O Mapa LISA apresenta os Índices Locais de Moran, variante dos coeficientes globais, são mediadas da dependência espacial de uma variável em determinada área com relação a vizinhança.

A segunda etapa inicia a avaliação do relacionamento entre a distribuição geográfica da média anual da taxa bruta de incidência e os indicadores adotados neste estudo. Os quintis de todas as variáveis são avaliados graficamente segundo distrito e são gerados Mapas LISA do Índice Local Bivariado  $I$  de Moran, média anual da taxa bruta de incidência versus indicadores, e a matriz de dispersão e correlação. A versão bivariada do Índice Local  $I$  de Moran mostra quão forte é associação de duas variáveis em uma determinada região, considerando os valores destas variáveis na vizinhança.

A matriz de correlação e dispersão é um gráfico em que são dispostos em forma matricial diagramas de dispersão e as correlações entre todas as variáveis em análise, permitindo uma visão global do grau de associação linear entre a variável resposta e variáveis explicativas, como também a estrutura de dependência linear entre as variáveis explicativas, multicolinearidade.

Na terceira etapa, os modelos de regressão espacial foram utilizados para quantificar conjuntamente o efeito dos indicadores socioeconômicos na média anual da taxa bruta de incidência. Os modelos de regressão espacial estendem os modelos clássicos de regressão linear com um termo adicional que incorpora a estrutura de autocorrelação dos dados. Este termo adicional incorpora a autocorrelação considerando as áreas vizinhas a partir da matriz de pesos espaciais.

O primeiro passo no processo de modelagem foi considerar os ajustes univariado e multivariado do modelo de regressão normal linear com o objetivo de selecionar as variáveis explicativas. A seguir foi verificada a presença de autocorrelação residual, justificando a adoção de um modelo de regressão espacial.

Os modelos de regressão espacial SAR lag, SAR erro e CAR foram adotados na abordagem clássica e os modelos CAR BYM e CAR Leroux na abordagem bayesiana. Os modelos SAR incluem uma estrutura autoregressiva e o modelo CAR uma estrutura de dependência condicional, ambos considerando os valores da média anual da taxa bruta de incidência encontrados nos distritos vizinhos. Os modelos CAR bayesianos incluem dois termos de efeitos aleatórios: um que é independente para cada distrito, representa a variabilidade do distrito e um termo espacial que permite que a incorporação de “informações” da vizinhança. Para as duas abordagens, o critério de vizinhança adotado foi o de adjacências de limites territoriais.

### 3.6 SOFTWARES UTILIZADOS

Toda a análise de dados foi processada utilizando o software R (R CORE TEAM, 2014).

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA INCIDÊNCIA**

Constata-se, pela Tabela 3, que a proporção de novos casos de câncer colorretal (C18-C20) é a terceira mais frequente entre homens no período de 1997 a 2009 no Município de São Paulo. A proporção de novos casos de câncer colorretal é aproximadamente 2,9 vezes menor que a proporção de novos casos de pele não melanoma (C44), os mais frequentes. É aproximadamente duas vezes e meia menor que a proporção de novos casos de câncer de próstata (C61), que compõem a segunda categoria mais frequente. Comparando-se com as proporções menores, os novos casos de câncer colorretal têm frequência relativamente comparável as frequências de novos casos de câncer com localização primária no pulmão (C33-C34) e estômago (C16), quarto e quinto mais frequentes, respectivamente. A frequência de novos casos de câncer colorretal destoa das demais frequências de novos casos, que apresentam proporções menores. Convém destacar a elevada proporção de novos casos classificados na categoria “outras localizações”.

**Tabela 3:** Distribuição da proporção (%) de novos casos de câncer em indivíduos do sexo masculino, segundo localização primária, Município de São Paulo, 1997-2009.

Localização primária	%
(C44) Pele não melanoma	22,26
(C61) Próstata	18,97
(C18-C20) Colorretal	7,72
(C33-C34) Pulmão	6,33
(C16) Estômago	5,73
(C66-C68) Bexiga	3,62
(C82-C85, C96) Linfomas não-Hodgkin	2,69
(C15) Esôfago	2,58
(C32) Laringe	2,55
(C91-C95) Leucemias	1,84
(C70-C72) Sistema nervoso	1,63
(C64-C65) Rim	1,59
(C43) Melanoma	1,55
(C03-C06) Boca	1,44
(C10-C14) Faringe	1,42
(C01-C02) Língua	1,35
(C25) Pâncreas	1,28
(C73) Tireóide	1,26
(C90) Mieloma	0,79
(C48-C49) Conjuntivo	0,73
(C81) Doença de Hodgkin	0,68
(C22) Fígado	0,68
(C40-C41) Osso	0,51
(C23-C24) Vesícula biliar	0,46
(C60) Pênis	0,38
(C00) Lábio	0,30
(C69) Olho	0,26
Outras	9,41
<b>Total</b>	<b>100,00</b>

**Tabela 4:** Distribuição da proporção (%) de novos casos de câncer em indivíduos do sexo feminino, segundo localização primária, Município de São Paulo, 1997-2009.

Localização primária	%
(C50) Mama	21,33
(C44) Pele não melanoma	21,06
(C18-C20) Colorretal	7,32
(C73) Tireóide	5,46
(C53) Colo do útero	4,74
(C16) Estômago	3,14
(C33-C34) Pulmão	3,06
(C56) Ovário	2,59
(C54) Corpo do útero	2,19
(C82-C85, C96) Linfoma não-Hodgkin	2,16
(C43) Melanoma	1,48
(C91-C95) Leucemias	1,41
(C70-C72) Sistema nervoso	1,32
(C66-68) Bexiga	1,28
(C25) Pâncreas	1,25
(C64-C65) Rim	0,86
(C90) Mieloma	0,73
(C48-C49) Conjuntivo	0,71
(C23-C24) Vesícula biliar	0,69
(C15) Esôfago	0,62
(C81) Doença de Hodgkin	0,52
(C03-C06) Boca	0,51
(C32) Laringe	0,41
(C40-C41) Osso	0,37
(C01-C02) Língua	0,36
(C10-C14) Faringe	0,30
(C22) Fígado	0,29
(C69) Olho	0,24
(C00) Lábio	0,11
Outras	13,49
<b>Total</b>	<b>100,00</b>

Assim como entre os homens, a proporção de novos casos de câncer colorretal (C18-C20) é a terceira mais frequente para sexo feminino no período de 1997 a 2009 no Município de São Paulo (Tabela 4). Os novos casos mais frequentes, câncer de mama (C50) e pele não melanoma (C44), que são os mais frequentes, têm aproximadamente a mesma proporção, sendo 2,9 vezes mais frequentes que os novos casos de câncer colorretal. Comparando-se com as proporções menos frequentes que as ocorrências de câncer colorretal, destacam-se as localizações tireóide (C73) e colo do útero (C53), quarta e quinta mais frequentes, respectivamente. Assim como no caso análogo aos casos do sexo masculino, descritivamente, as frequências de ocorrências de câncer colorretal destoam das frequências das demais localizações, que apresentam proporções menores. Destaca-se, ainda, a elevada proporção de novos casos classificados na categoria outras localizações.

O número total de casos registrados de câncer colorretal diagnosticados entre 1997 e 2009 no Município de São Paulo foi 39.250. A Tabela 5 mostra que do total de registros, 47,50% são do sexo masculino e 52,50% do sexo feminino. Há baixa frequência de indivíduos com idade inferior a 30 anos e que as frequências aumentam sucessivamente com a idade. A base de dados apresenta um alto índice de indivíduos com idades não registradas, 8,4%.

**Tabela 5:** Número (n.) e proporção (%) de novos casos de câncer colorretal, segundo sexo e idade, Município de São Paulo, 1997-2009.

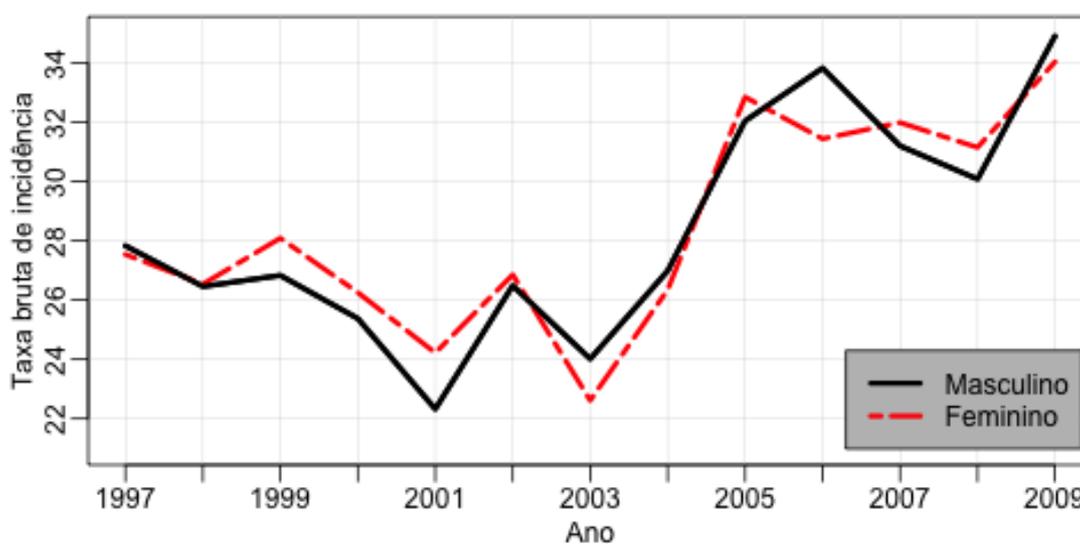
Variável	n.	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	18.649	47,51
Feminino	20.601	52,49
<b>Idade</b>		
0 – 14	2	0,01
15 – 29	427	1,09
30 – 49	4.933	12,57
50 – 59	6.713	17,10
60 – 69	9.098	23,18
70 – 79	9.474	24,14
80 ou mais	5.295	13,49
NAs	3.308	8,43
<b>Total</b>	<b>39.250</b>	<b>100,00</b>

Na Tabela 6 é apresentada a distribuição da média anual das taxas de incidência (por 100 mil habitantes) de câncer colorretal específicas por sexo e faixa etária. Fica evidente que a incidência é diferente entre os sexos e aumenta fortemente com a idade, sendo relativamente próximas em ambos os sexos até a idade de 49 anos e maiores para homens nas faixas etárias subsequentes.

**Tabela 6:** Distribuição da média anual da taxa de incidência (por 100 mil habitantes) de câncer colorretal específicas segundo sexo e faixa etária, Município de São Paulo, 1997-2009.

Sexo	Idade					
	0 – 29	30 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	80 ou mais
Masculino	0,56	11,99	59,53	145,06	275,00	377,90
Feminino	0,63	13,65	52,44	102,36	189,18	282,89
Razão M/F	0,89	0,88	1,14	1,42	1,45	1,34

Pelas Tabela 7 e Figura 1, as taxas brutas de incidência de câncer colorretal e segundo sexo são próximas a 28 em 1997, com queda até 2001 e retomam ao patamar apresentado no início das observações em 2004. A partir de 2005 ano, apresentam-se em patamares mais elevados, atingindo o maior valor no último ano observado, 2009. No entanto, a taxa anual de incidência de câncer colorretal ajustada pela população de SEGI (1960) e modificada por DOLL et al. (1966) apresenta patamar elevado nos três primeiros anos observados (1997-1999), chega a 19,0 (por 100 mil habitantes) em 2002, volta a crescer nos anos seguintes (2003-2005) e matem-se estável de 2007 a 2009 (Tabela 7).



**Figura 1:** Taxa bruta anual de incidência de câncer colorretal segundo sexo, Município de São Paulo, 1997-2009.

**Tabela 7:** Distribuições anuais das taxas bruta anual de incidência de câncer colorretal (TBI), bruta anual de incidência de câncer colorretal segundo sexo (TBIMASC e TBIFEM) e taxa ajustada\* anual de incidência de câncer colorretal (TAI), Município de São Paulo, 1997-2009.

Ano	TBI <sub>MASC</sub>	TBI <sub>FEM</sub>	TBI	TAI
1997	27,8	27,5	27,7	32,1
1998	26,5	26,5	26,5	29,4
1999	26,8	28,1	27,5	30,7
2000	25,4	26,3	25,8	26,3
2001	22,3	24,2	23,3	23,7
2002	26,5	26,9	26,7	19,0
2003	24,0	22,6	23,3	22,6
2004	27,0	26,3	26,7	27,8
2005	32,0	32,8	32,5	31,7
2006	33,8	31,4	32,6	29,0
2007	31,2	32,0	31,6	24,2
2008	30,1	31,2	30,6	24,1
2009	34,9	34,0	34,4	26,9

\* Ajustada pela população de SEGI (1960) e modificada por DOLL et al. (1966).

## 4.2 ANÁLISE DESCRITIVA DA MORTALIDADE

Pela Tabela 8, a mortalidade por câncer colorretal em homens é a quarta causa de mortalidade por câncer, com 9,0% do total das mortes entre 1997 e 2009, no Município de São Paulo. As causas de morte câncer de pulmão (C33-C34), da próstata (C61) e de estômago (C16) são as mais frequentes em indivíduos do sexo masculino, ocupando o primeiro, segundo e terceiro lugar, respectivamente. As cinco localizações primárias mais frequentes concentram 52,0% da mortalidade observada por câncer. A classificação “outras” tem 9,1% das frequências observadas de mortalidade por câncer, seguindo a proporção apresentada nos resultados para incidência.

O número de óbitos por câncer colorretal representa 11,0% do total de óbitos por câncer em mulheres, no Município de São Paulo entre 1997 e 2009, é a segunda causa mais frequente (Tabela 8). A localização primária mama (C50) é a mais frequente, com 18,7% dos óbitos. Câncer de pulmão (C33-C34), estômago (C16) e pâncreas são a terceira, quarta e quinta causas mais frequentes, respectivamente, dentre os óbitos por câncer. As cinco causas mais frequentes representam 50,0% do total de óbitos. Número comparável ao caso masculino que representa um pouco mais da metade das ocorrências. Analogamente ao caso masculino, a classificação outras segue a proporção apresentadas nos resultados para incidência, com 12,6% dos óbitos registrados.

**Tabela 8:** Distribuição da proporção (%) de óbitos por câncer em indivíduos do sexo masculino, segundo localização primária, Município de São Paulo, 1997-2009.

Localização primária	%
(C33-C34) Pulmão	15,65
(C61) Próstata	11,23
(C16) Estômago	10,37
(C18-C20) Colorretal	8,99
(C15) Esôfago	5,35
(C22) Fígado	4,33
(C25) Pâncreas	4,26
(C32) Laringe	4,13
(C70-C72) Sistema nervoso	3,64
(C91-C95) Leucemias	3,49
(C66-C68) Bexiga	3,01
(C82-C85, C96) Linfomas não-Hodgkin	2,88
(C10-C14) Faringe	2,54
(C64-C65) Rim	1,70
(C01-C02) Língua	1,64
(C90) Mieloma	1,40
(C23-C24) Vesícula biliar	1,20
(C03-C06) Boca	1,19
(C43) Melanoma	1,04
(C48-C49) Conjuntivo	0,86
(C40-C41) Osso	0,67
(C44) Pele não melanoma	0,47
(C81) Doença de Hodgkin	0,34
(C73) Tireóide	0,22
(C60) Pênis	0,22
(C69) Olho	0,07
Outras	9,12
<b>Total</b>	<b>100,00</b>

**Tabela 9:** Distribuição da proporção (%) de óbitos por câncer em indivíduos do sexo feminino, segundo localização primária, Município de São Paulo, 1997-2009.

Localização primária	%
(C50) Mama	18,65
(C18-20) Colorretal	11,01
(C33-C34) Pulmão	8,70
(C16) Estômago	6,47
(C25) Pâncreas	5,12
(C53) Colo do útero	4,70
(C56) Ovário	4,54
(C70-C72) Sistema nervoso	3,62
(C91-C95) Leucemias	3,38
(C22) Fígado	3,26
(C82-85, C96) Linfoma não-Hodgkin	2,92
(C23-C24) Vesícula biliar	2,28
(C54) Corpo do útero	1,80
(C90) Mieloma	1,70
(C66-68) Bexiga	1,40
(C15) Esôfago	1,34
(C64-C65) Rim	1,08
(C48-C49) Conjuntivo	0,99
(C43) Melanoma	0,93
(C40-C41) Osso	0,58
(C32) Laringe	0,53
(C73) Tireóide	0,49
(C10-C14) Faringe	0,48
(C01-C02) Língua	0,40
(C03-C06) Boca	0,37
(C44) Pele não melanoma	0,33
(C81) Doença de Hodgkin	0,29
(C69) Olho	0,08
Outras	12,58
<b>Total</b>	<b>100,00</b>

Dos 39.250 casos registrados de câncer colorretal, 14.784 (37,7%) evoluíram a óbito, conforme a Tabela 10. Dos óbitos, 48,1% são no sexo masculino e 51,9% no sexo feminino. Quanto à idade, a proporção de mortalidade é baixa em idades inferiores a 30 anos. E que as frequências aumentam sucessivamente com a idade, seguindo aproximadamente a distribuição das proporções de casos incidentes segundo a variável idade apresentada anteriormente, exceto para os registros em que a idade é desconhecida, que neste caso correspondem a 0,32% e no caso anterior são 8,43% do total de casos diagnosticados.

**Tabela 10:** Distribuição do número (n.) e proporção (%) de óbitos por câncer colorretal, segundo sexo e idade, Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	n.	%
Sexo		
Masculino	7.115	48,13
Feminino	7.669	51,87
Idade		
0 – 14	1	0,01
15 – 29	132	0,89
30 – 49	1.629	11,02
50 – 59	2.222	15,03
60 – 69	3.568	24,13
70 – 79	4.289	29,01
80 e mais	2.895	19,58
NAs	48	0,32
Total	14.784	100,00

Na Tabela 11 é apresentada a distribuição da média anual das taxas de mortalidade (por 100 mil habitantes) de câncer colorretal específicas por sexo e faixa etária. Fica evidente que a mortalidade é diferente entre os sexos e aumenta fortemente

com a idade, sendo relativamente próximas em ambos os sexos até a idade de 49 anos e maiores para homens nas faixas etárias subsequentes.

**Tabela 11:** Média anual da taxa específica de mortalidade (por 100 mil habitantes) por câncer colorretal segundo sexo e idade, Município de São Paulo, 1997-2009.

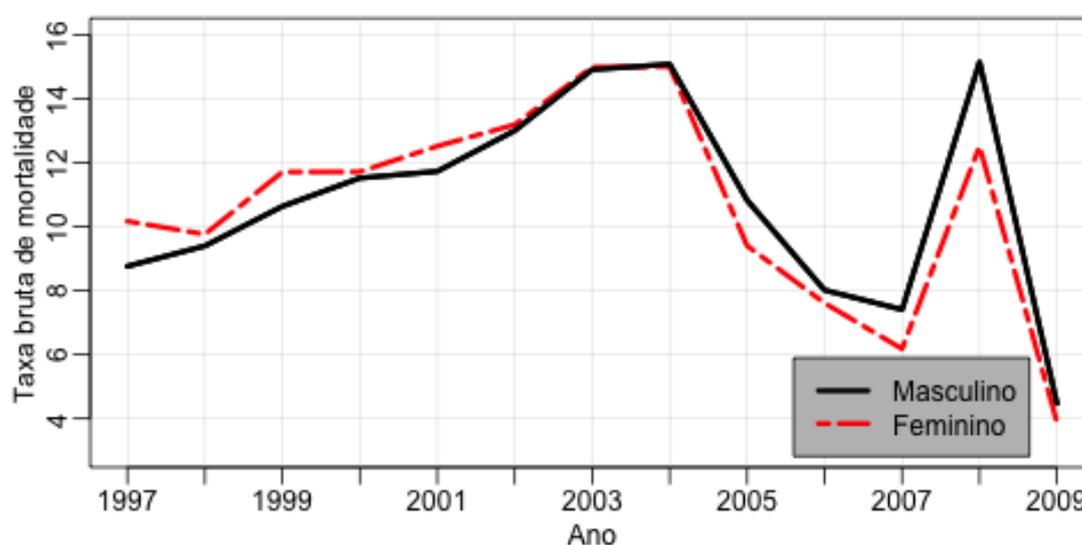
Sexo	Idade					
	0 – 29	30 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79	80 ou mais
Masculino	0,21	4,32	20,20	58,20	125,22	206,89
Feminino	0,16	4,33	17,15	39,44	85,42	159,86
Razão M/F	1,31	0,99	1,18	1,48	1,47	1,29

As Tabela 12 e Figura 2 apresentam as distribuições das taxas bruta anual e bruta anual segundo sexo de mortalidade por câncer colorretal de 1997 a 2009. No início da série a mortalidade feminina é mais elevada do que a dos homens. As séries por sexo são crescentes até 2004, quando atingem o maior valor observado, em torno de 15 mortes por 100 mil habitantes, e decrescem nos anos seguintes, chegando a aproximadamente 4 mortes por 100 mil habitantes em 2009, porém há um pico, da mortalidade em 2008 tanto para homens quanto para mulheres. De modo geral, as taxas masculina e feminina mantêm o mesmo comportamento ao longo dos anos, tendo grandezas semelhantes e conseqüentemente próximas aos valores anuais brutos. A taxa de mortalidade anual de câncer colorretal ajustada pela população de SEGI (1960) e modificada por DOLL et al. (1966) apresenta evolução análoga às taxas brutas.

**Tabela 12:** Distribuições anuais das taxas bruta anual de mortalidade por câncer colorretal (TBI), bruta anual de mortalidade por câncer colorretal segundo sexo (TBM<sub>MASC</sub> e TBM<sub>FEM</sub>) e taxa ajustada\* anual de mortalidade por câncer colorretal (TAM), Município de São Paulo, 1997-2009.

Ano	TBM <sub>MASC</sub>	TBM <sub>FEM</sub>	TBM	TAM
1997	8,8	10,2	9,5	11,1
1998	9,4	9,8	9,6	11,1
1999	10,6	11,7	11,2	13,0
2000	11,5	11,7	11,6	12,3
2001	11,7	12,5	12,1	12,9
2002	13,0	13,2	13,1	9,3
2003	14,9	15,0	15,0	15,6
2004	15,1	15,0	15,0	15,7
2005	10,8	9,4	10,1	10,6
2006	8,0	7,6	7,8	8,3
2007	7,4	6,2	6,8	6,2
2008	15,1	12,5	13,8	12,2
2009	4,5	3,9	4,2	3,6

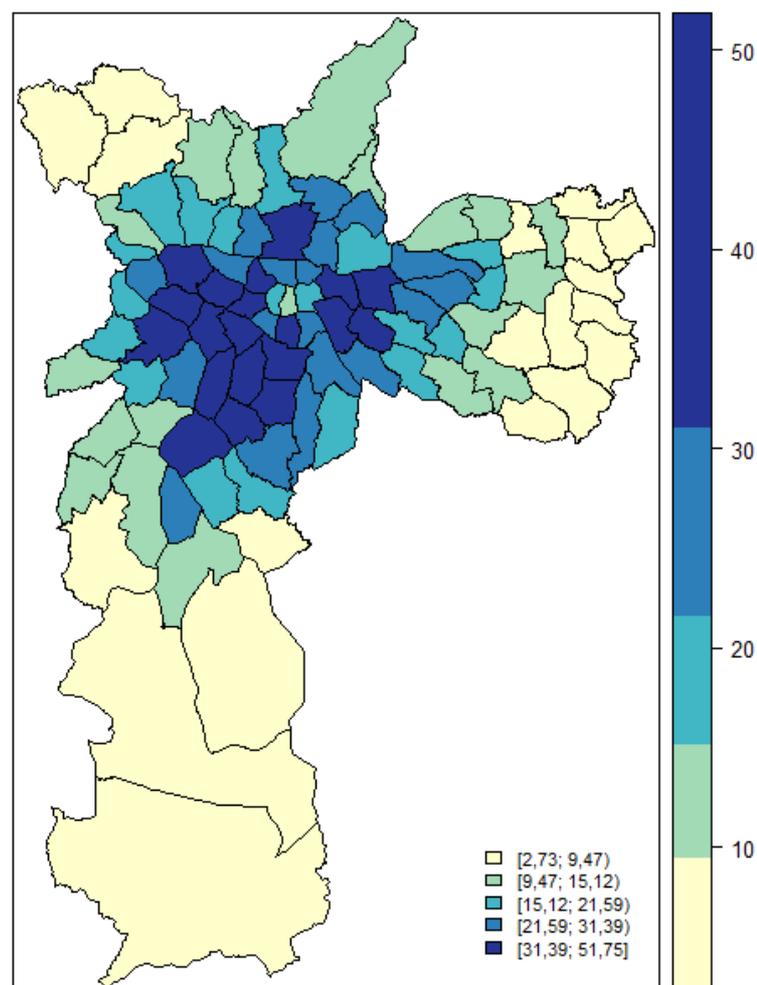
\* Ajustada pela população de SEGI (1960) e modificada por DOLL et al. (1966).



**Figura 2:** Taxa bruta anual de mortalidade por câncer colorretal segundo sexo, Município de São Paulo, 1997-2009.

### 4.3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA TAXA BRUTA DE INCIDÊNCIA

A Figura 3 apresenta a distribuição em quintis da média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal (por 100 mil habitantes) entre 1997 e 2009 nos distritos do Município de São Paulo. As maiores taxas médias encontram-se nos distritos centrais, que apresentam os melhores indicadores socioeconômicos, e são gradativamente menores a medida que os distritos se distanciam da zona central.



**Figura 3:** Distribuição da média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal (por 100 mil habitantes) segundo distrito do Município de São Paulo, 1997-2009.

A Tabela 13 apresenta medidas resumo (estatísticas) da média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal (por 100 mil habitantes) segundo distrito do Município de São Paulo de 1997 a 2009. O valor médio observado entre os distritos foi 20,42 casos por 100 mil habitantes, apresentado desvio padrão igual a 11,25 casos por 100 mil habitantes; a menor média anual da taxa bruta observada foi 2,73 e a maior 51,75 casos por 100 mil habitantes. Conforme resultados apresentados pela Figura 3, os menores valores estão nos distritos periféricos e nas regiões centrais são encontrados os maiores valores. Os distritos compreendidos entre os 20% que apresentam as menores médias anuais da taxa bruta de incidência (1º Quintil) e, em contraste, entre os 20% com as maiores médias anuais da taxa bruta de incidência (4º Quintil) estão listados na Tabela 14.

**Tabela 13:** Medidas descritivas da média anual da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes) dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.

Estatística	Valor
Média	20,42
Mediana	18,89
Desvio padrão	11,25
Mínimo	2,73
1º Quintil	9,47
2º Quintil	15,12
3º Quintil	21,59
4º Quintil	31,39
Máximo	51,75

**Tabela 14:** Distritos menores que 1º quintil e maiores que 4º quintil da média anual da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes), Município de São Paulo, 1997-2009.

Distrito	Incidência Média
<b>1º Quintil</b>	
Marsilac	2,73
Parelheiros	4,22
Anhanguera	4,56
São Rafael	5,03
Iguatemi	5,11
Guaianases	5,13
Cidade Tiradentes	5,92
Jardim Helena	6,10
Lajeado	6,65
Itaim Paulista	6,84
Jardim Ângela	7,20
Perus	7,26
Vila Jacuí	7,52
Vila Curuçá	7,77
José Bonifácio	7,95
Grajaú	7,98
Pedreira	8,71
Parque do Carmo	8,89
Jaraguá	9,15
<b>4º Quintil</b>	
Liberdade	31,39
Água Rasa	31,48
Butantã	31,83
Campo Belo	33,23
Santa Cecília	33,34
Belém	34,60
Alto de Pinheiros	34,66
Santo Amaro	34,99
Lapa	35,75
Tatuapé	36,51
Santana	36,73
Mooca	38,12
Moema	38,49
Perdizes	38,52
Itaim Bibi	39,57
Pinheiros	40,76
Saúde	41,21
Consolação	42,60
Vila Mariana	43,29
Jardim Paulista	51,75

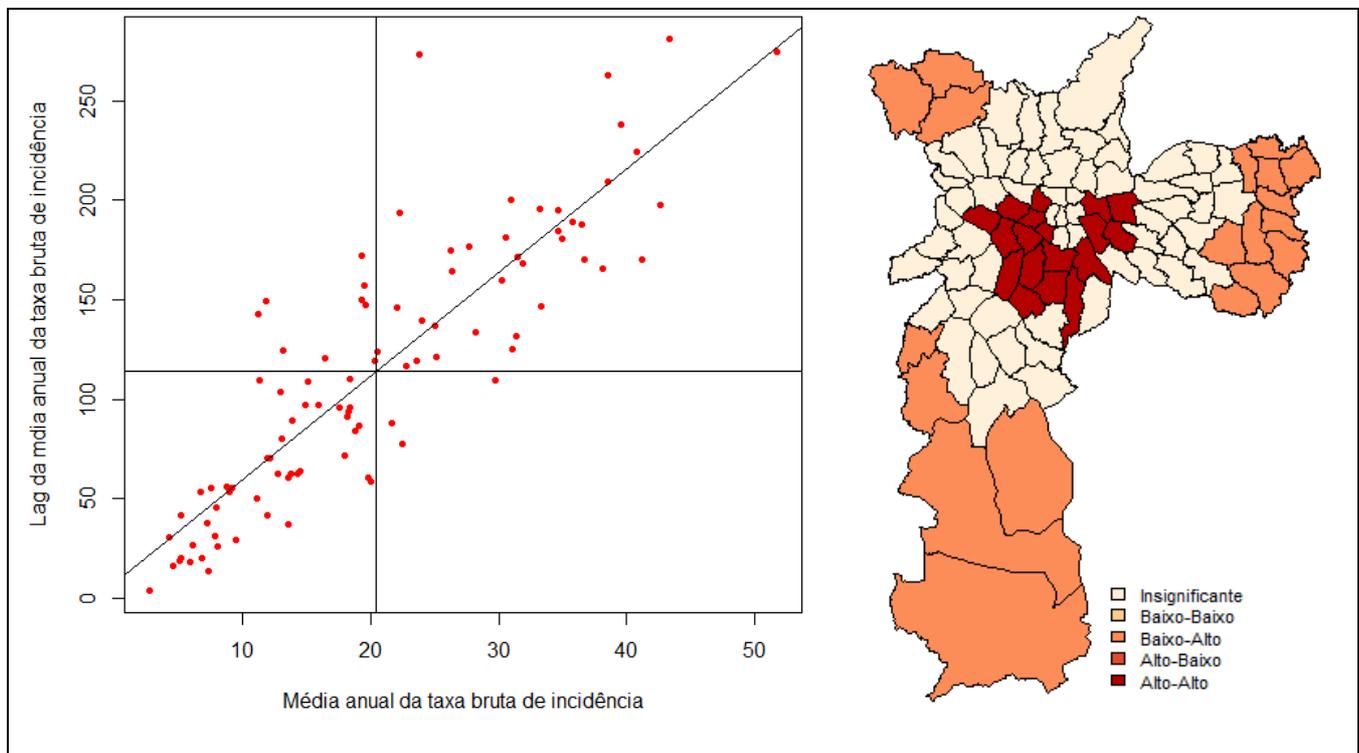
O Índice  $I$  de Moran calculado para a distribuição da média anual da taxa bruta de incidência nos distritos do Município de São Paulo foi 0,68 (Tabela 14), indicando forte autocorrelação espacial. Ou seja, há *clusters* formados pela média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal nos distritos do Município de São Paulo, os distritos considerados vizinhos têm médias anuais das taxas brutas de incidência no período analisado semelhantes.

**Tabela 15:** Índice de Moran para a distribuição da média anual da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes) nos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.

	Índice $I$ de Moran	P-valor
Incidência	0,6836	< 0,001

No diagrama de dispersão de Moran, Figura 4 (esquerda), o eixo das abscissas representa os valores observados nos distritos da média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal e o eixo das ordenadas, os valores observados nos distritos da taxa anual média da incidência bruta de câncer colorretal espacialmente ponderados pela vizinhança – *the spatially lagged values*. Destaca-se a ocorrência de poucos valores (três observações) no quadrante alto-baixo. A Figura 4 (direita) apresenta o Mapa LISA, ou seja, a distribuição dos Índices Locais  $I$  de Moran segundo distrito do Município de São Paulo, a classificação dos índices locais segundo significância estatística e a classificação quanto ao quadrante em que o distrito está localizado no diagrama de dispersão de Moran. A região central do Município de São Paulo apresenta distritos com índices locais significativos e classificados como alto-alto, os distritos mais distantes da região central têm autocorrelação local significativa

e classificação baixo-alto. Nas áreas com distâncias intermediárias, os índices locais são não significativos.

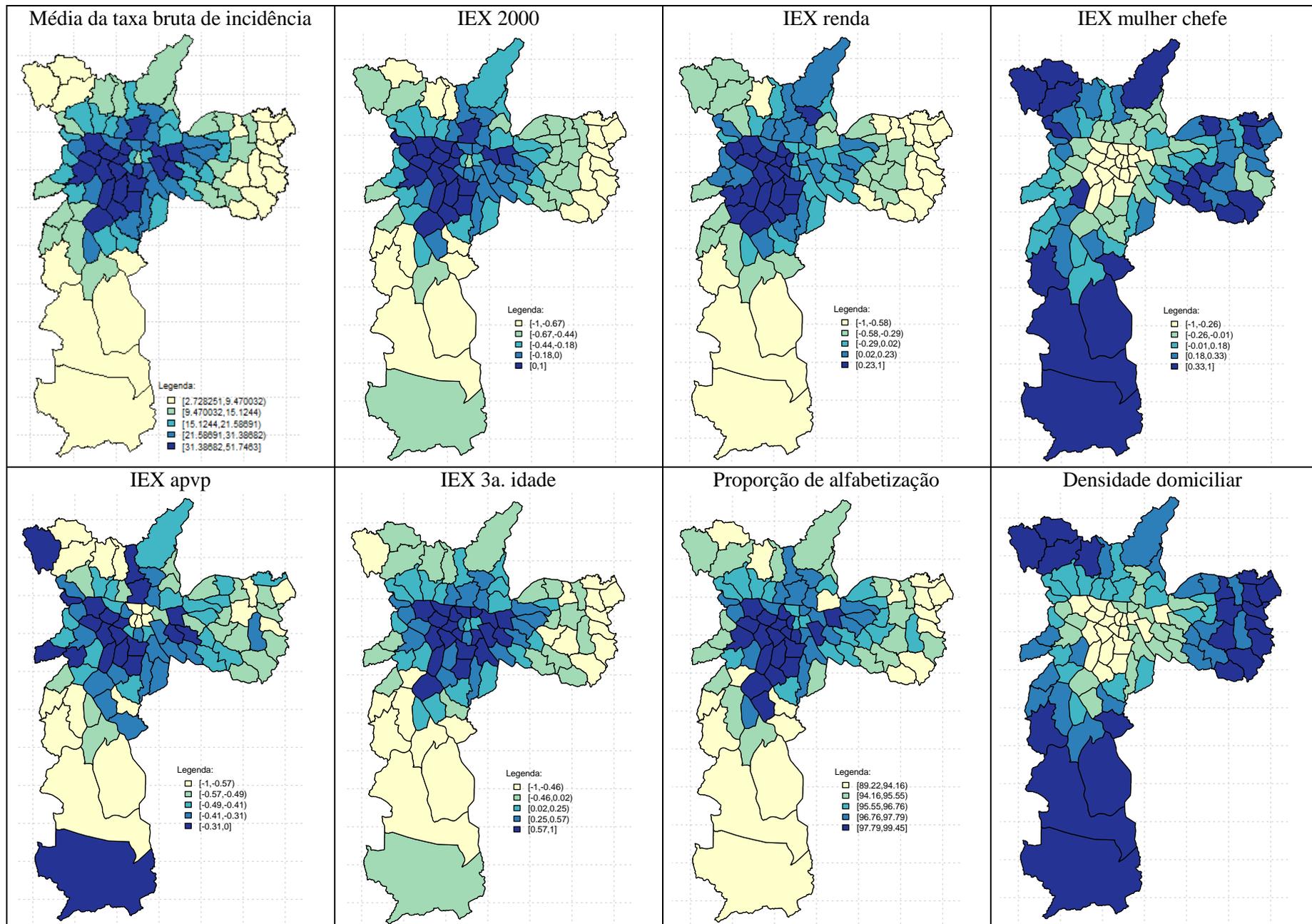


**Figura 4:** Esquerda: Diagrama de dispersão de Moran da média anual da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes) por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009. Direita: Mapa LISA do Índice local de Moran da média anual da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes).

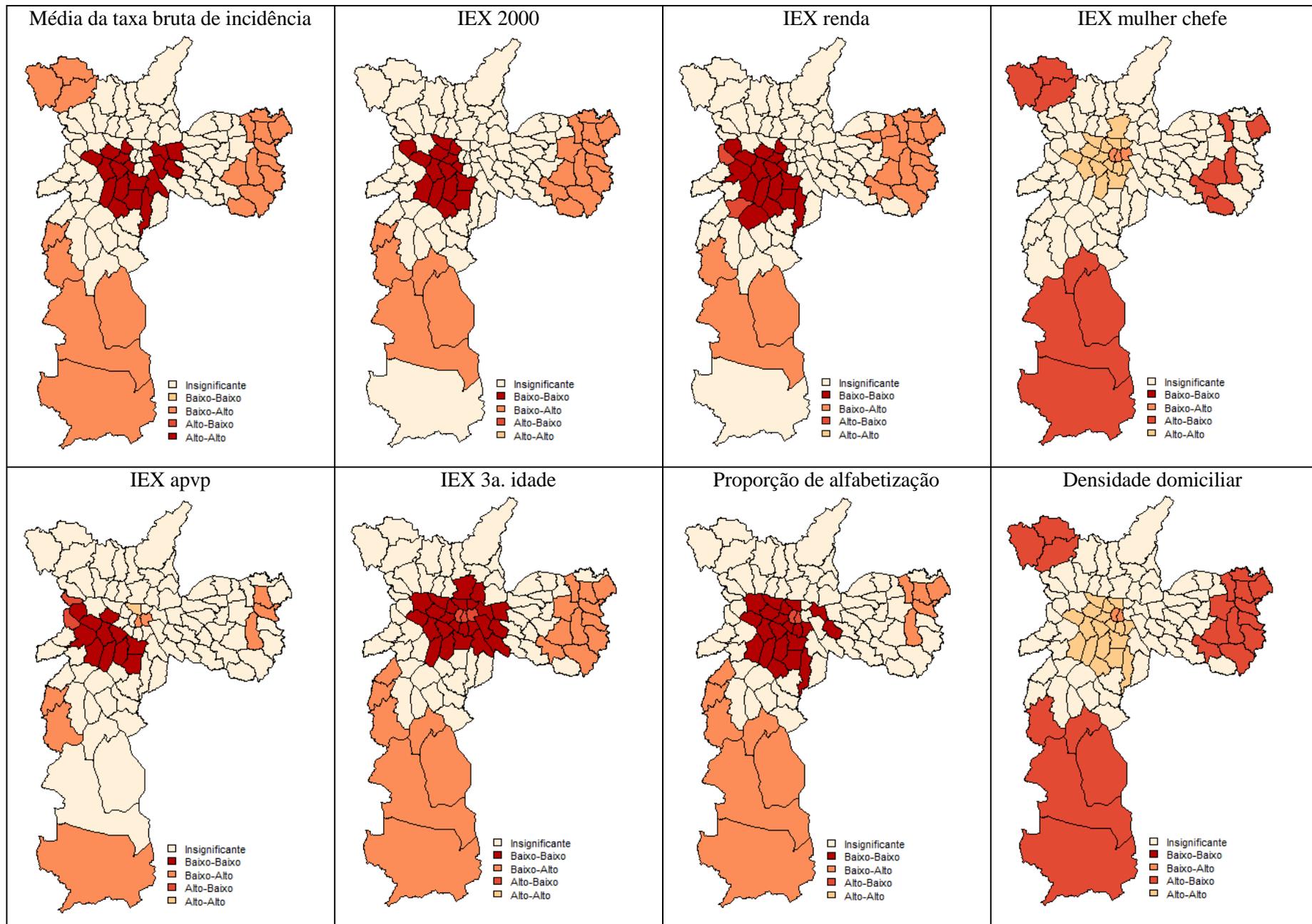
A Figura 5 apresenta as distribuições em quintis das variáveis em estudo segundo distrito do Município de São Paulo. De modo geral, os maiores valores de IEX 2000, IEX renda, IEX 3a. idade e Proporção de alfabetização concentram-se na Região Central e os indicadores têm valores menores a medida que os distritos se distanciam do Centro. Este comportamento é análogo ao observado na distribuição da média anual da taxa bruta de incidência, descrita anteriormente. As distribuições dos

valores de IEX mulher chefe e Densidade domiciliar têm comportamento oposto, apresentam maiores valores nas regiões mais distantes do Centro. O indicador IEX apvp não apresenta agrupamentos com padrão inteiramente definido.

O Índice Local Bivariado *I* de Moran é versão bivariada do Índice Local *I* de Moran, mostra a magnitude da associação entre duas variáveis ao longo da região de estudo. A Figura 6 apresenta o Mapa LISA dos Índices Locais Bivariados *I* de Moran segundo distrito do Município de São Paulo entre a média anual da taxa de incidência de câncer colorretal e cada um dos indicadores avaliados neste estudo, a significância estatística e a classificação quanto ao quadrante em que a observação está localizada no diagrama de dispersão de Moran. Os indicadores IEX 2000, IEX renda, IEX 3a. idade e Proporção de alfabetização apresentam *clusters*, alto-alto na Região Central e *clusters* baixo-baixo nos distritos periféricos das Zona Sul e Zona Leste. Adicionalmente, apresentam comportamento análogo ao observado no Mapa LISA para a distribuição dos quintis da média anual da taxa bruta de incidência. Os indicadores IEX mulher chefe e Densidade domiciliar têm formação de *clusters* oposta, nas regiões periféricas, incluindo os distritos da Zona Norte Jaraguá, Perus e Anhanguera, têm *clusters* alto-alto nos distritos periféricos e baixo-baixo nos distritos mais centrais. O indicador IEX apvp apresenta *clusters* alto-alto em partes das Zona Oeste e Zona Sul, baixo-alto em alguns distritos distribuídos de modo espaçado no Município de São Paulo, sem padrão definido.



**Figura 5:** Variáveis em estudo por distrito do Município de São Paulo, data base 2000 e 1997-2009 para média anual da taxa bruta de incidência.



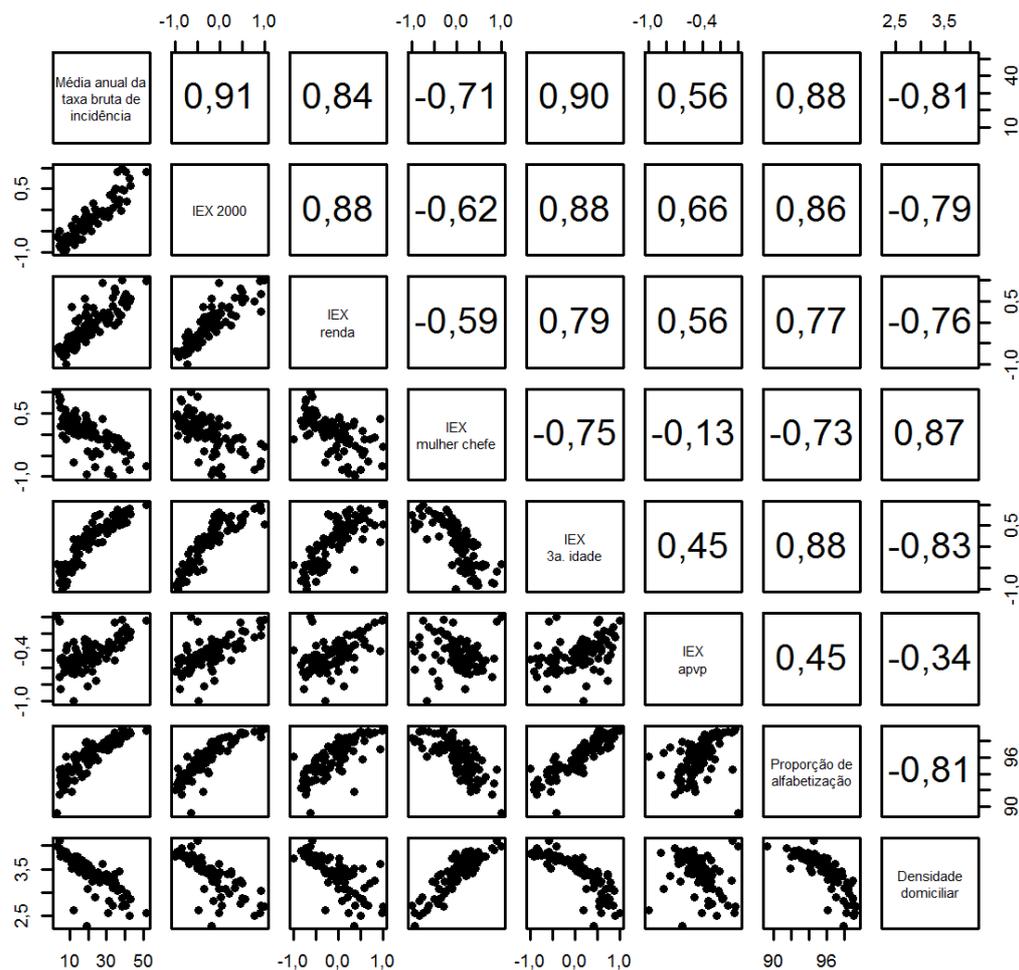
**Figura 6:** Variáveis em estudo por distrito do Município de São Paulo, data base 2000 e 1997-2009 para média anual da taxa bruta de incidência.

A Tabela 16 apresenta os Índice *I* de Moran para as variáveis em estudo. Os valores encontrados indicam a presença de forte autocorrelação espacial, exceto para IEX apvp.

**Tabela 16:** Índice *I* de Moran das variáveis em estudo distribuída nos distritos do Município de São Paulo, data base: 2000 e 1997-2009 para média anual da taxa bruta de incidência.

Variável	Índice <i>I</i> de Moran	P-valor
Média anual da taxa bruta de incidência	0,6836	< 0,001
IEX 2000	0,6838	< 0,001
IEX renda	0,7389	< 0,001
IEX chefe mulher	0,7189	< 0,001
IEX 3a. idade	0,7399	< 0,001
IEX apvp	0,2989	< 0,001
Proporção de alfabetização	0,5950	< 0,001
Densidade domiciliar	0,7658	< 0,001

O relacionamento linear entre as variáveis em estudo pode ser avaliado descritivamente pela Figura 7. A média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009, apresenta forte correlação linear com os indicadores em análise. São observadas correlações maiores que 0,84 entre a média anual da taxa de incidência e IEX 2000, IEX renda, IEX 3a. idade e Proporção de alfabetização. E, forte correlação negativa entre a média anual da taxa de incidência e IEX mulher chefe (-0,71) e Densidade domiciliar (-0,81). Dentre as correlações da média anual da taxa bruta de incidência, o menor coeficiente, em valor absoluto, é com IEX apvp (0,56). Além do forte relacionamento da incidência com os indicadores, há indícios de multicolinearidade, pois, de modo geral, os indicadores também estão fortemente correlacionados.



**Figura 7:** Matriz de dispersão e correlação das variáveis em estudo, Município de São Paulo, data base: 2000 e 1997-2009 para média anual da taxa bruta de incidência.

Dada a forte estrutura de dependência espacial identificada e as correlações observada entre a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal e os indicadores, é apropriado o uso de modelos de regressão espacial para complementar a análise do relacionamento entre a incidência de câncer colorretal no Município de São Paulo de 1997 a 2009 e estes indicadores sociais.

#### 4.4 REGRESSÃO ESPACIAL – INCIDÊNCIA VERSUS INDICADORES SOCIOECONÔMICOS

Como passo inicial para selecionar as variáveis explicativas, foi realizado ajuste de regressão linear univariada para a média anual da taxa bruta de incidência (variável resposta) com cada um dos indicadores em estudo, as variáveis explicativas, e ajuste de regressão linear múltipla (variável resposta versus variáveis explicativas). Nos dois casos, o modelo de regressão normal linear foi adotado, ou seja, supondo-se normalidade e independência para os erros. Os resultados estão nas Tabela 17 e 18. No caso univariado, todos os coeficientes são significativos, em conformidade com as fortes correlações apresentadas anteriormente. No ajuste múltiplo, os coeficientes das variáveis IEX renda (2,68; p-valor = 0,15), IEX chefe mulher (-3,78; p-valor = 0,10), IEX apvp (4,75; p-valor = 0,16) e Densidade populacional (1,82; p-valor = 0,52) são não significativos. A mudança de sinal no coeficiente de Densidade populacional, de -23,75 no ajuste univariado para 1,82 no ajuste multivariado, é mais um indicador de multicolinearidade entre o conjunto de indicadores. As variáveis IEX 2000, IEX 3a. idade e Proporção de alfabetização mantêm os coeficientes ajustados significativos.

Os índices VIF foram calculados para as variáveis do ajuste múltiplo com o objetivo de avaliar a presença de multicolinearidade. Os resultados estão na Tabela 19, constatando-se a existência de multicolinearidade entre os indicadores.

**Tabela 17:** Modelos de regressão normal linear simples para a taxa bruta de incidência de câncer colorretal por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Beta	P-valor
IEX 2000	22,1961	< 0,001
IEX renda	20,5369	< 0,001
IEX chefe mulher	-19,5672	< 0,001
IEX 3a. idade	19,5589	< 0,001
IEX apvp	34,5190	< 0,001
Proporção de alfabetização	4,7034	< 0,001
Densidade domiciliar	-23,747	< 0,001

**Tabela 18:** Modelo de regressão normal linear múltiplo para a taxa bruta de incidência de câncer colorretal por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Beta	P-valor
IEX 2000	7,7873	0,0096
IEX Renda	2,6823	0,1502
IEX Chefe mulher	-3,7770	0,0980
IEX 3ª Idade	5,9316	0,0045
IEX apvp	4,7506	0,1551
Proporção de alfabetização	1,0548	0,0183
Densidade populacional	1,8244	0,5180

**Tabela 19:** Multicolinearidade do ajuste de regressão normal linear múltiplo para a taxa bruta de incidência de câncer colorretal por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	VIF
IEX 2000	12,08
IEX Renda	4,67
IEX Chefe mulher	5,48
IEX 3ª Idade	7,27
IEX apvp	2,38
Proporção de alfabetização	5,58
Densidade populacional	7,50

A seguinte heurística foi adotada para encontrar, dentre os indicadores, um conjunto não colinear: a variável IEX 2000 (com maior VIF) foi retirada do modelo do conjunto de variáveis explicativas por apresentar maior VIF e um novo ajuste foi realizado, calculando-se novamente os índices VIF e o procedimento iterado até as variáveis restantes terem VIF menores que quatro. O modelo resultante desta etapa é apresentado pela Tabela 21 e valores VIF para este modelo são apresentados na Tabela 20. Portanto, são variáveis explicativas IEX renda, IEX chefe mulher, IEX apvp e Densidade populacional.

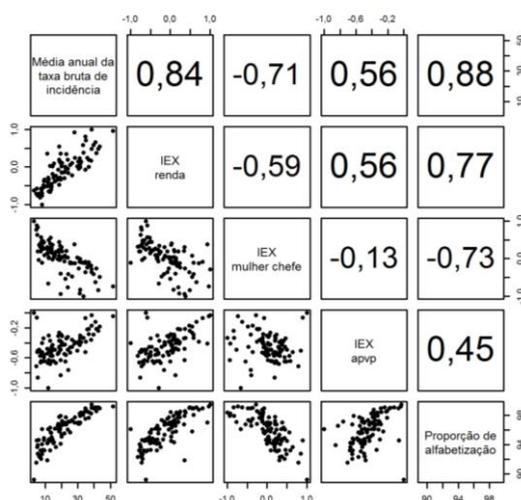
**Tabela 20:** Multicolinearidade do ajuste de regressão normal linear múltiplo para a taxa bruta de incidência de câncer colorretal por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	VIF
IEX renda	2,99
IEX chefe mulher	2,51
IEX apvp	1,71
Proporção de alfabetização	3,64

**Tabela 21:** Modelo de regressão normal linear múltiplo para a taxa bruta de incidência de câncer colorretal por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Beta	P-valor
IEX renda	6,8491	< 0,001
IEX Chefe mulher	-5,4737	< 0,001
IEX apvp	11,0740	0,0019
Proporção de alfabetização	2,3545	< 0,001

A Figura 8 mostra o relacionamento entre a média anual da taxa bruta de incidência por câncer colorretal e as variáveis explicativas IEX renda, IEX mulher chefe, IEX apvp e Proporção de alfabetização, não excluídas por presença de multicolinearidade. Conforme resultados apresentados anteriormente, estas variáveis são fortemente correlacionadas e conjuntamente, pelo ajuste apresentado na Tabela 21, têm coeficientes significativos. No entanto, conforme Tabela 22, o Índice *I* de Moran dos resíduos indicam a presença de autocorrelação espacial. Portanto faz-se necessário adotar um modelo de regressão espacial. Este resultado reflete a constatação de que há forte relacionamento linear entre a incidência e os indicadores, bem como a dependência espacial observada anteriormente.



**Figura 8:** Matriz de dispersão e correlação das variáveis em estudo, Município de São Paulo, data base: 2000 e 1997-2009 para média anual da taxa bruta de incidência.

**Tabela 22:** Índice de Moran dos resíduos do ajuste normal linear múltiplo da taxa bruta de incidência (por 100 mil habitantes) por distrito do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Índice de Moran	P-valor
Resíduos	0,1876	<0,001

## Abordagem frequentista

Na abordagem frequentista foram adotados os modelos SAR lag, SAR erro e CAR. Os ajustes obtidos são comentados a seguir e para facilitar a análise a Tabela 32 apresenta as estimativas dos modelos ajustados.

- SAR lag

Um resumo descritivo para este ajuste encontra-se na Tabela 23. Observa-se que IEX apvp (beta = 10,74; p-valor = < 0,001) e Proporção de alfabetização (beta = 1,95; p-valor = < 0,001) são significativas ao nível de 1%, IEX renda (beta = 3,43; p-valor = 0,0356) ao nível de 5% e, comparando-se ao ajuste normal linear, IEX mulher chefe (beta = -2,83; p-valor = 0,0830) deixa de ser significativa. Os valores estimados para cada coeficiente são relativamente próximos das estimativas obtidas pelo modelo normal linear, resultado esperado porque, mesmo não considerando a autocorrelação existente, os estimadores são não viesados. No entanto, como se pode observar, neste caso, o problema consiste na estimativa da variabilidade, obtendo-se coeficientes não significativos.

A estimativa do parâmetro de autocorrelação (rho: 0,0536; p-valor: <0,001) é baixa porque a autocorrelação detectada nos resíduos foi 0,1876 (Tabela 22). Lembrando que o teste da razão de verossimilhanças compara o modelo sem autocorrelação espacial ( $\rho = 0$ ) com o modelo estimado com autocorrelação ( $\rho \neq 0$ ).

O modelo SAR lag absorve a autocorrelação observada, obtendo-se se resíduos não autocorrelacionados (Índice  $I$  de Moran = 0,0521; p-valor = 0,3466). A Figura 9 apresenta resumo gráfico dos resíduos ordinários obtidos. Aparentemente os resíduos mostram-se com variância constante e distribuídos aleatoriamente ao longo do índice em que estão indexados. No entanto, apresentam assimetria com caudas pesadas à esquerda. Seis distritos apresentam resíduos abaixo de -2 e acima de 2, identificados no mapa da Figura 9 (c) na cor azul, sendo que dois distritos apresentam resíduos destoantes, valores próximos a menos três (-3).

- SAR erro

A partir do resumo descritivo apresentado na Tabela 24 para este ajuste, constatamos que IEX renda (beta = 6,24; p-valor = < 0,001) e Proporção de alfabetização (beta = 2,18; p-valor = < 0,001) são significativas ao nível de 1%, e IEX chefe mulher (beta = -5,98; p-valor = 0,0022) e IEX apvp (beta = 9,02; p-valor = 0,0027) ao nível de 5%, nenhuma variável deixa de ser significativa. De modo análogo ao caso anterior, mesmo não considerando a autocorrelação existente, os estimadores são não viesados. No entanto, não há conformidade na estimação da variabilidade, resultado esperado, dado a presença de autocorrelação.

A estimativa do parâmetro de autocorrelação (Lambda: 0,0893; p-valor: 0,0043) reflete o baixo valor encontrado para a autocorrelação dos resíduos, 0,1876 (Tabela 22). Neste caso, o teste da razão de verossimilhanças compara o

modelo sem autocorrelação espacial ( $\lambda = 0$ ) com o modelo estimado com autocorrelação ( $\lambda \neq 0$ ).

O modelo SAR erro absorve a autocorrelação observada, obtendo-se se resíduos não autocorrelacionados (Índice *I* de Moran = -0,0304; p-valor = 0,748). A Figura 10 apresenta resumo gráfico dos resíduos ordinários obtidos. Aparentemente os resíduos mostram-se com variância constante, distribuídos aleatoriamente ao longo do índice em que estão indexados e são aproximadamente simétricos. Neste ajuste, somente um distrito apresenta resíduo destoante, valor próximo a menos três (-3).

- CAR

A partir do resumo descritivo apresentado na Tabela 25 para este ajuste, constatamos que todas as variáveis são significativas, assim como no caso normal linear. A variável Proporção de alfabetização (beta = 2,07; p-valor = < 0,001) é significativa ao nível de 1%, e as demais, IEX renda (beta = 5,11; p-valor = < 0,0073), IEX chefe mulher (beta = -4,9454; p-valor = 0,0197) e IEX apvp (beta = 9,19; p-valor = 0,0017), ao nível de 5%. Nenhuma variável deixa de ser significativa e as estimativas têm a mesma ordem de grandeza que o caso normal linear.

A estimativa do parâmetro de autocorrelação (Lambda: 0,164; p-valor: 0,0022) reflete o baixo valor encontrado para a autocorrelação dos resíduos, 0,1876 (Tabela 22). Neste caso, o teste da razão de verossimilhanças compara o

modelo sem autocorrelação espacial ( $\lambda = 0$ ) com o modelo estimado com autocorrelação ( $\lambda \neq 0$ ).

No entanto, o modelo CAR não absorve a autocorrelação observada, obtendo-se se resíduos autocorrelacionados (Índice  $I$  de Moran = -0,2238; p-valor < 0,001). A Figura 10 apresenta resumo gráfico dos resíduos ordinários obtidos. Aparentemente os resíduos mostram-se com variância constante, distribuídos aleatoriamente ao longo do índice em que estão indexados e são assimétricos, com caudas pesadas à esquerda. Neste ajuste, somente um distrito apresenta resíduo destoante (-2,72).

### **Abordagem bayesiana**

Na abordagem frequentista foram adotados o modelo autoregressivo de Besag, York e Mollié (CAR BYM) e o modelo de Leroux, Lei e Breslow (CAR Leroux), ambos considerando erros com distribuições normal e de Poisson. Os ajustes obtidos são comentados a seguir e para facilitar a análise a Tabela 33 apresenta as estimativas dos modelos ajustados.

- CAR BYM com distribuição normal

Um resumo descritivo para este ajuste encontra-se na Tabela 26. Os intervalos de probabilidade para os coeficientes de todas as variáveis explicativas com 95% de probabilidade não contém o zero e têm valores da

mediana próximos aos valores estimados pelo método de regressão normal linear. Portanto, os resultados para os coeficientes são numericamente equivalentes.

O modelo CAR BYM com distribuição normal não absorve a autocorrelação observada, obtendo-se se resíduos autocorrelacionados (Em simulação de Monte-Carlo obteve-se Índice  $I$  de Moran = 0,1091 e p-valor = 0,033). Além disso, a Figura 12 apresenta resumo gráfico dos resíduos ordinários obtidos. Aparentemente os resíduos estão aparentemente distribuídos aleatoriamente ao longo do índice em que estão indexados. No entanto, apresentam assimetria com caudas pesadas à esquerda e um distrito tem resíduo discrepante (-3,05).

- CAR Leroux com distribuição normal

Um resumo descritivo para este ajuste encontra-se na Tabela 27. Os intervalos de probabilidade para os coeficientes de todas as variáveis explicativas com 95% de probabilidade não contém o zero e têm valores da mediana próximos aos valores estimados pelo método de regressão normal linear. Portanto, os resultados para os coeficientes também são numericamente equivalentes.

O modelo CAR Leroux com distribuição normal não absorve a autocorrelação observada, obtendo-se se resíduos autocorrelacionados (Em simulação de Monte-Carlo obteve-se Índice  $I$  de Moran = 0,1776 e p-valor = 0,0024). Além disso, a Figura 13 apresenta resumo gráfico dos resíduos ordinários obtidos. Aparentemente os resíduos estão distribuídos aleatoriamente,

apresentam assimetria com caudas pesadas à esquerda e um distrito tem resíduo discrepante (-2,98).

- CAR BYM com distribuição de Poisson

Um resumo descritivo para este ajuste encontra-se na Tabela 28. Os intervalos com 95% de probabilidade para os coeficientes das variáveis IEX chefe mulher e IEX apvp contém o zero e, portanto, estas variáveis podem não ser preditoras para o número de casos incidentes de câncer colorretal. Deste modo, um ajuste sem estas variáveis foi realizado, os resultados estão na Tabela 29. As medianas dos coeficientes restantes, variáveis IEX renda e Proporção de alfabetização, são numericamente próximas do modelo estimado anteriormente com as quatro variáveis.

O modelo CAR BYM com distribuição de Poisson absorve adequadamente a autocorrelação observada, obtendo-se se resíduos não autocorrelacionados, tanto no modelo inicial, com as quatro variáveis, quanto no modelo com IEX renda e Proporção de alfabetização (Em simulação de Monte-Carlo obteve-se Índice  $I$  de Moran = -0,145 com p-valor = 0,9888, para o segundo ajuste). Além disso, os resumos gráficos dos dois resíduos ordinários resultantes (Figuras 14 e 15) indicam similaridade entre os ajustes. Aparentemente os dois conjuntos de resíduos estão aparentemente distribuídos aleatoriamente ao longo do índice em que estão indexados e são aproximadamente simétricos, apresentando discrepância em dois distritos.

- CAR Leroux com distribuição de Poisson

Um resumo descritivo para este ajuste encontra-se na Tabela 30. De modo análogo ao ajuste BYM com distribuição de Poisson, os intervalos com 95% de probabilidade para os coeficientes das variáveis IEX chefe mulher e IEX apvp contém o zero e, portanto, estas variáveis podem não ser preditoras para o número de casos incidentes de câncer colorretal. Deste modo, um ajuste sem estas variáveis foi realizado, os resultados estão na Tabela 31. As medianas dos coeficientes restantes, variáveis IEX renda e Proporção de alfabetização, são numericamente próximas do modelo estimado anteriormente com as quatro variáveis.

O modelo CAR BYM com distribuição de Poisson absorve adequadamente a autocorrelação observada, obtendo-se se resíduos não autocorrelacionados, tanto no modelo inicial, com as quatro variáveis, quanto no modelo com IEX renda e Proporção de alfabetização (Em simulação de Monte-Carlo obteve-se Índice  $I$  de Moran = -0,1598 com p-valor = 0,9957, para o segundo ajuste). Além disso, os resumos gráficos dos dois resíduos ordinários resultantes (Figuras 16 e 17) indicam similaridade entre os ajustes. Aparentemente os dois conjuntos de resíduos estão aparentemente distribuídos aleatoriamente ao longo do índice em que estão indexados e são aproximadamente simétricos, apresentando discrepância em dois distritos.

### Ajuste SAR lag

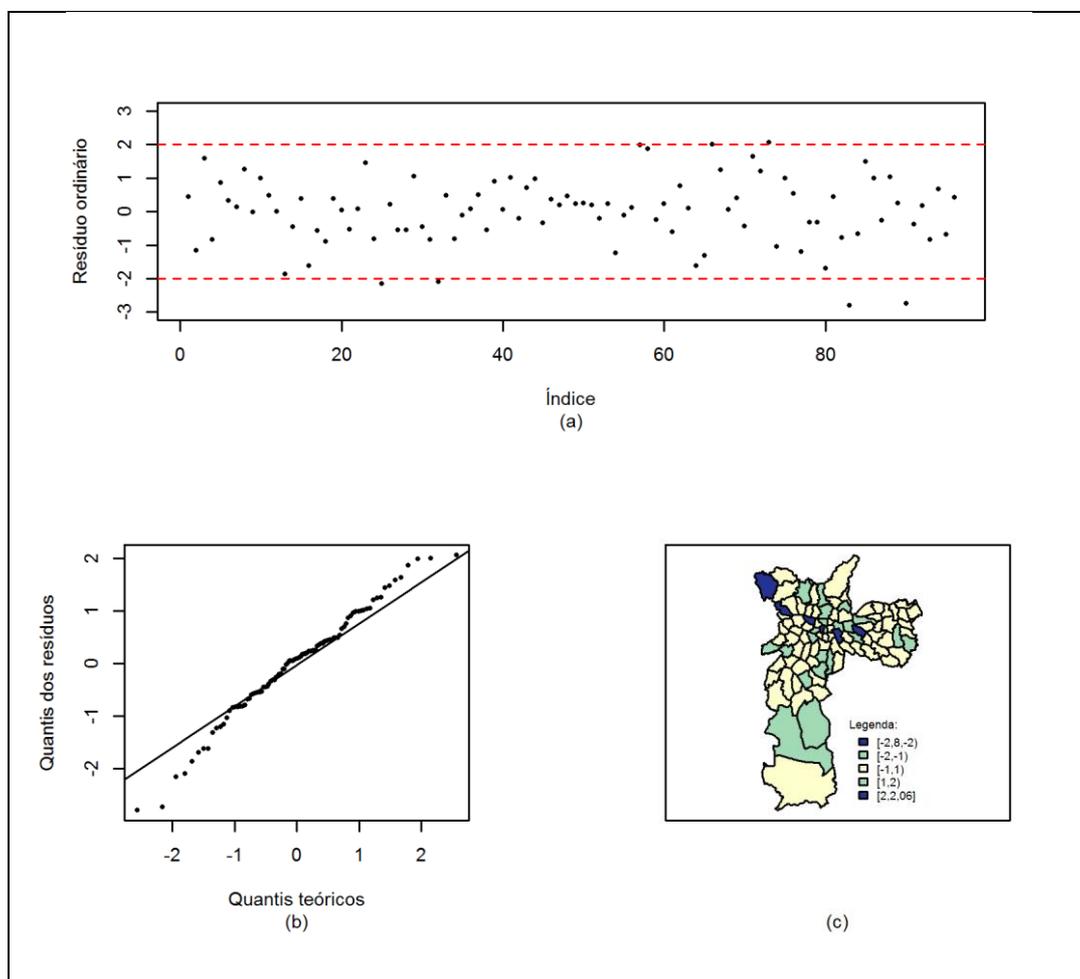
**Tabela 23:** Ajuste do modelo de regressão SAR lag para a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Beta	P-valor
IEX renda	3,4284	0,0356
IEX chefe mulher	-2,8317	0,0830
IEX apvp	10,7431	< 0,001
Proporção de alfabetização	1,9453	< 0,001

Rho: 0,0536; p-valor: <0,001

AIC: 541,67 (AIC para modelo linear: 558,4)

Índice *I* de Moran = 0,0521; p-valor = 0,3114



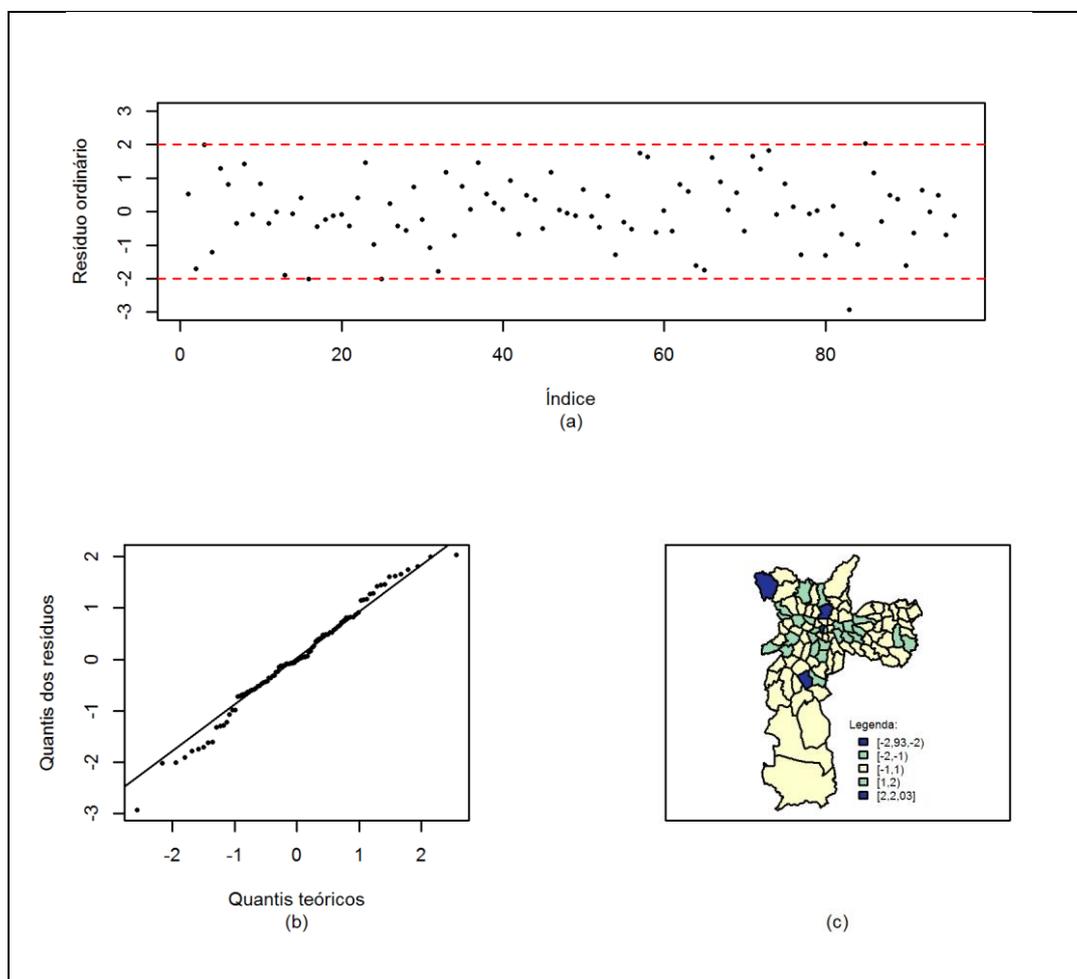
**Figura 9:** Resíduos do modelo SAR lag: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.

## Ajuste SAR erro

**Tabela 24:** Ajuste do modelo de regressão SAR erro para a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Beta	P-valor
IEX renda	6,2453	< 0,001
IEX chefe mulher	-5,9780	0,0022
IEX apvp	9,0241	0,0027
Proporção de alfabetização	2,1883	< 0,001

Lambda: 0,0893; p-valor: 0,0043  
 AIC: 552,24 (AIC para modelo linear: 558,4)  
 Índice *I* de Moran = -0,0304; p-valor = 0,748



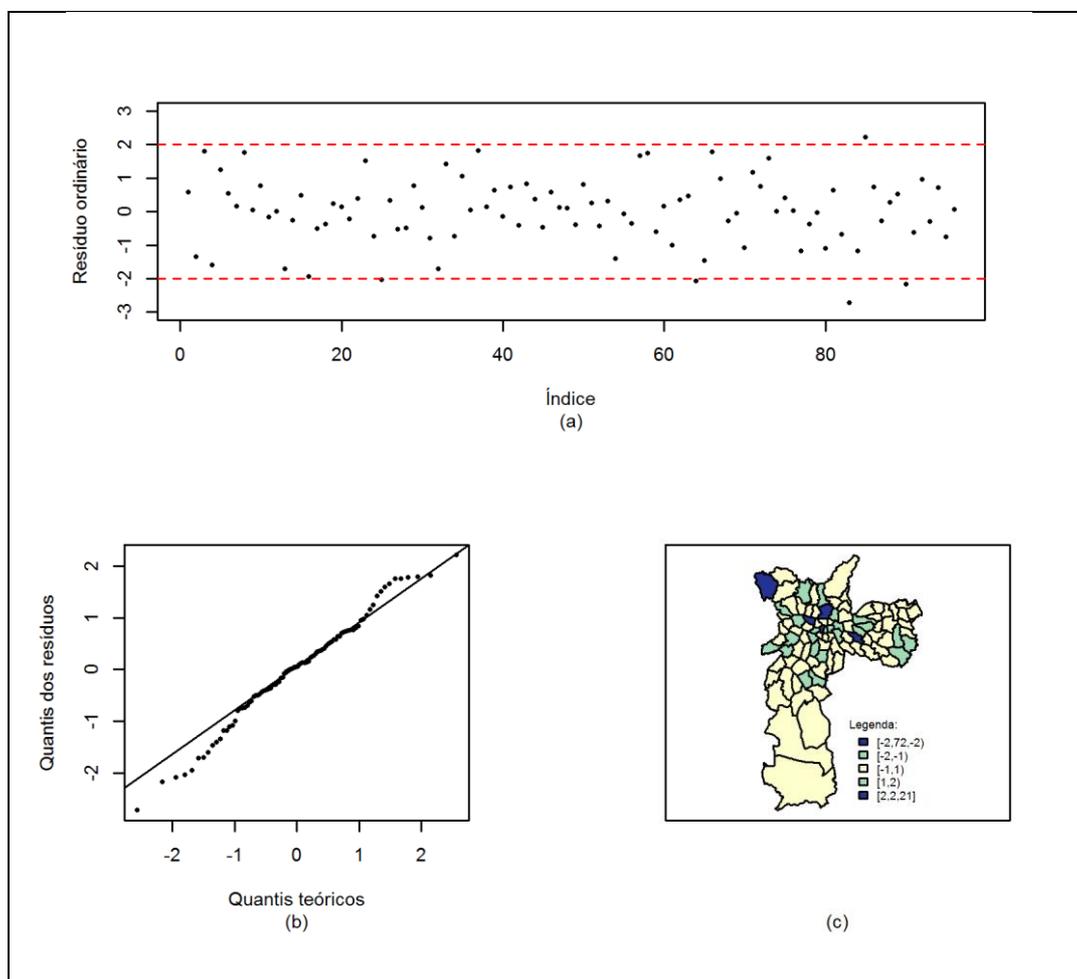
**Figura 10:** Resíduos do modelo SAR erro: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.

## Ajuste CAR

**Tabela 25:** Ajuste do modelo de regressão CAR para a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Beta	P-valor
IEX renda	5,1096	0,0073
IEX chefe mulher	-4,9454	0,0197
IEX apvp	9,1906	0,0017
Proporção de alfabetização	2,0771	< 0,001

Lambda: 0,164; p-valor: 0,0022  
AIC: 551,05  
Índice *I* de Moran = -0,2238; p-valor = < 0,001



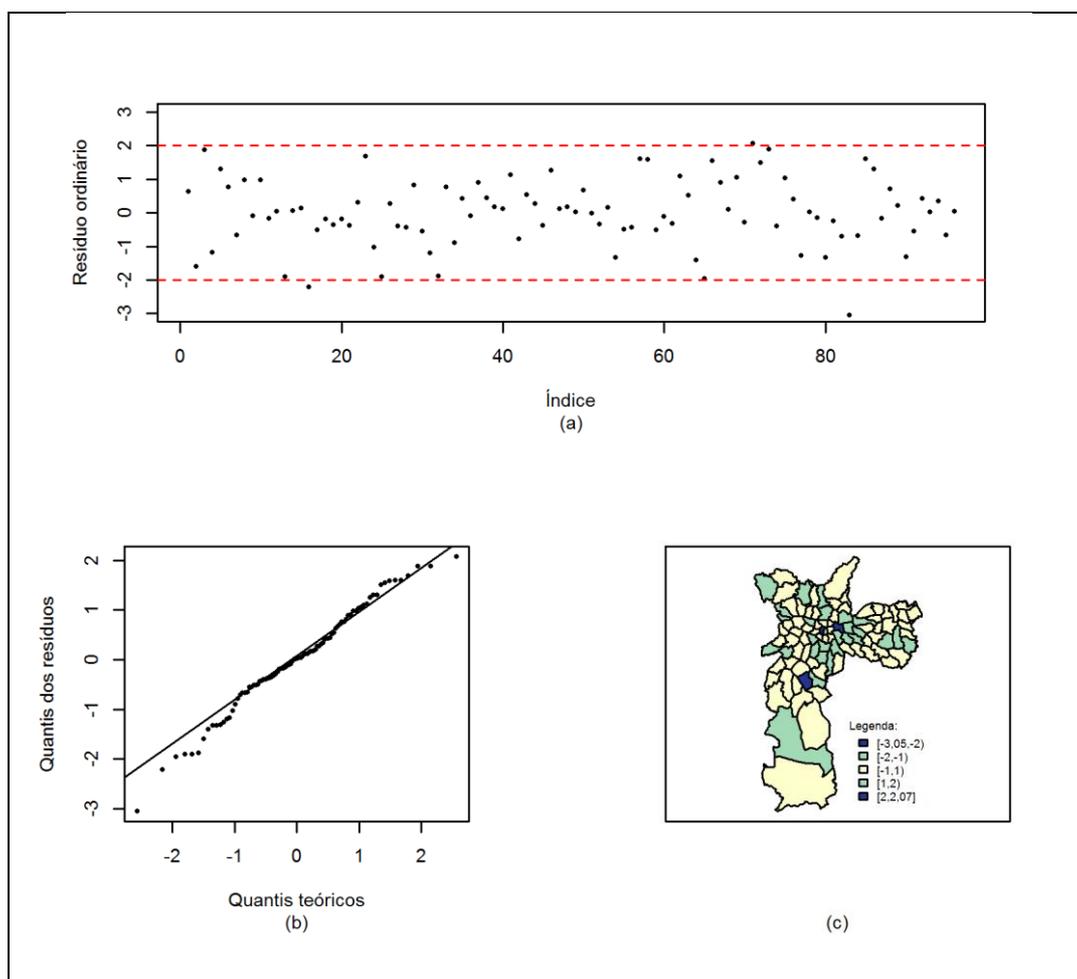
**Figura 11:** Resíduos do modelo CAR: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.

### Ajuste CAR BYM com distribuição normal

**Tabela 26:** Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional BYM para dados espaciais supondo-se distribuição normal para a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Mediana	2,5%	97,5%
IEX renda	6,5730	2,8567	10,2884
IEX chefe mulher	-5,3682	-8,9504	-1,7572
IEX apvp	11,1645	4,8973	17,6167
Proporção de alfabetização	2,3516	1,5259	3,1751
nu2	15,1649	3,1479	23,2592
tau2	5,2064	0,0017	52,4809
sigma2	0,0041	0,0004	2,4882

DIC = 546,0955    p.d = 9,8942  
 Simulação do Índice *I* de Moran = 0,1091; p-valor = 0,033



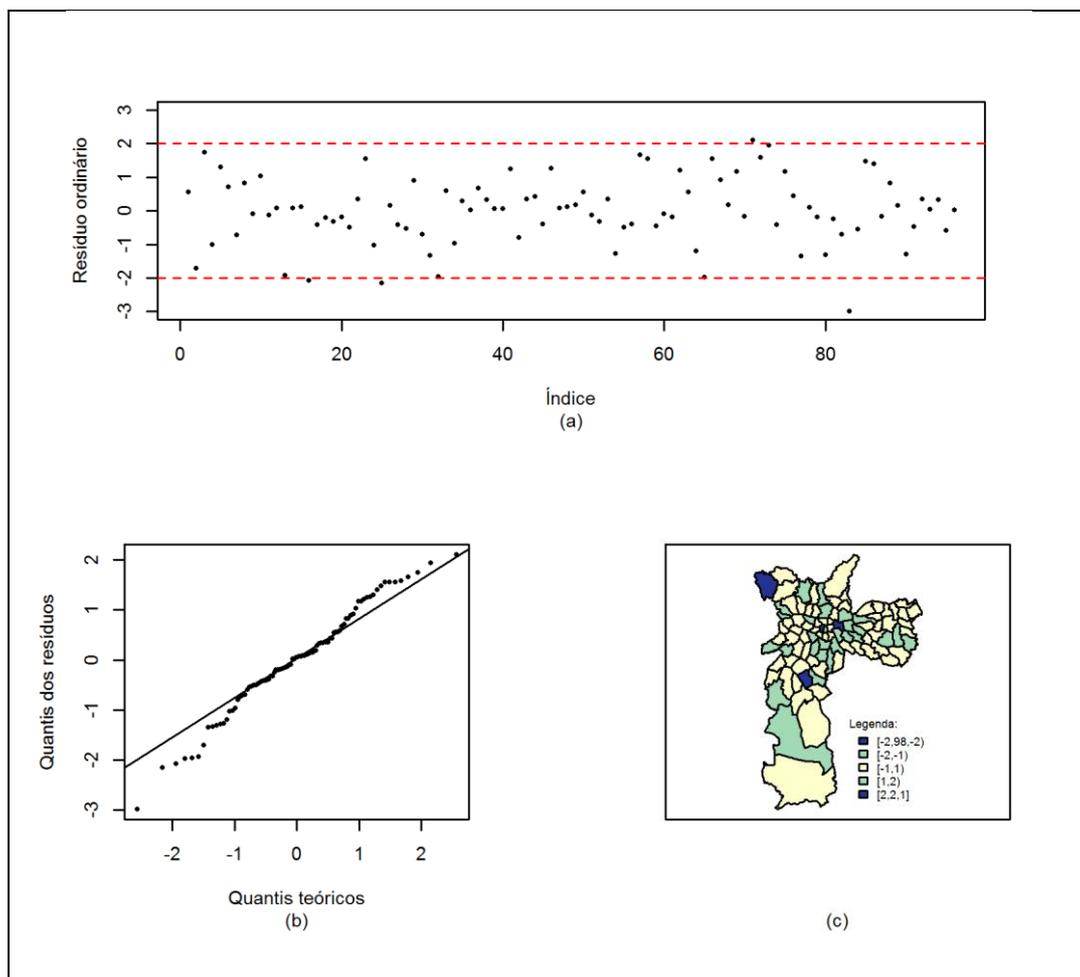
**Figura 12:** Resíduos do modelo BYM com distribuição normal: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.

### Ajuste CAR Leroux com distribuição normal

**Tabela 27:** Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional Leroux para dados espaciais supondo-se distribuição normal para a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal dos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Mediana	2,5%	97,5%
IEX renda	6,7416	3,3086	10,1016
IEX chefe mulher	-5,4561	-8,8234	-2,0183
IEX apvp	11,1836	4,7322	17,4586
Proporção de alfabetização	2,3632	1,5609	3,1579
nu2	17,7438	0,0603	24,7228
tau2	0,0058	0,0004	38,2602
rho	0,3908	0,0335	0,8923

DIC = 555,5920    p.d = 4,7370  
 Simulação do Índice *I* de Moran = 0,1776; p-valor = 0,0024



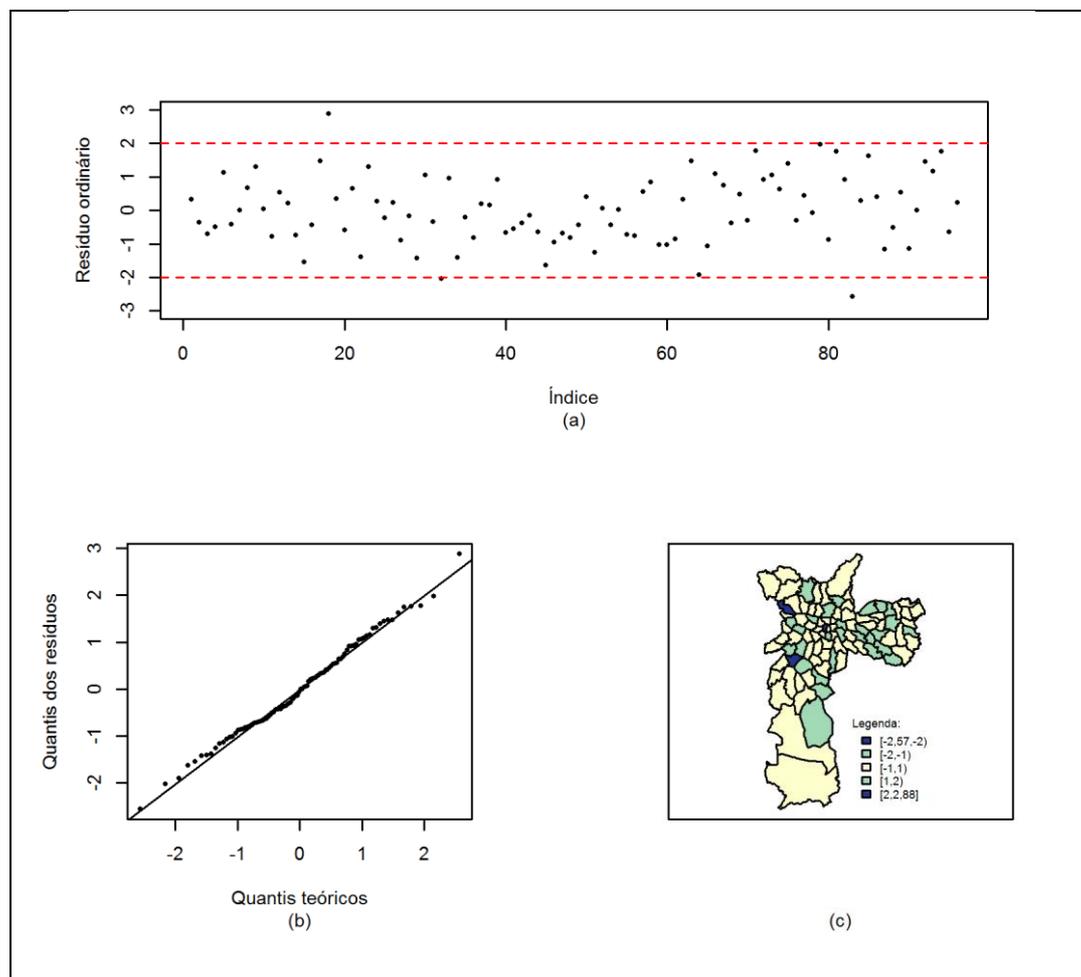
**Figura 13:** Resíduos do modelo CAR Leroux com distribuição normal: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.

### Ajuste CAR BYM com distribuição de Poisson

**Tabela 28:** Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional BYM para dados espaciais supondo-se distribuição de Poisson para o número de casos incidentes de câncer colorretal nos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Mediana	2,5%	97,5%
IEX renda	0,2823	0,1527	0,4100
IEX chefe mulher	-0,0245	-0,1522	0,1030
IEX apvp	-0,0133	-0,2412	0,2261
Proporção de alfabetização	0,0384	0,0102	0,0669
tau2	0,0350	0,0160	0,0595
Sigma2	0,0013	0,0003	0,0064

DIC = 845,4111    p.d = 63,7729  
 Simulação do Índice  $I$  de Moran = -0,1471; p-valor = 0,9913

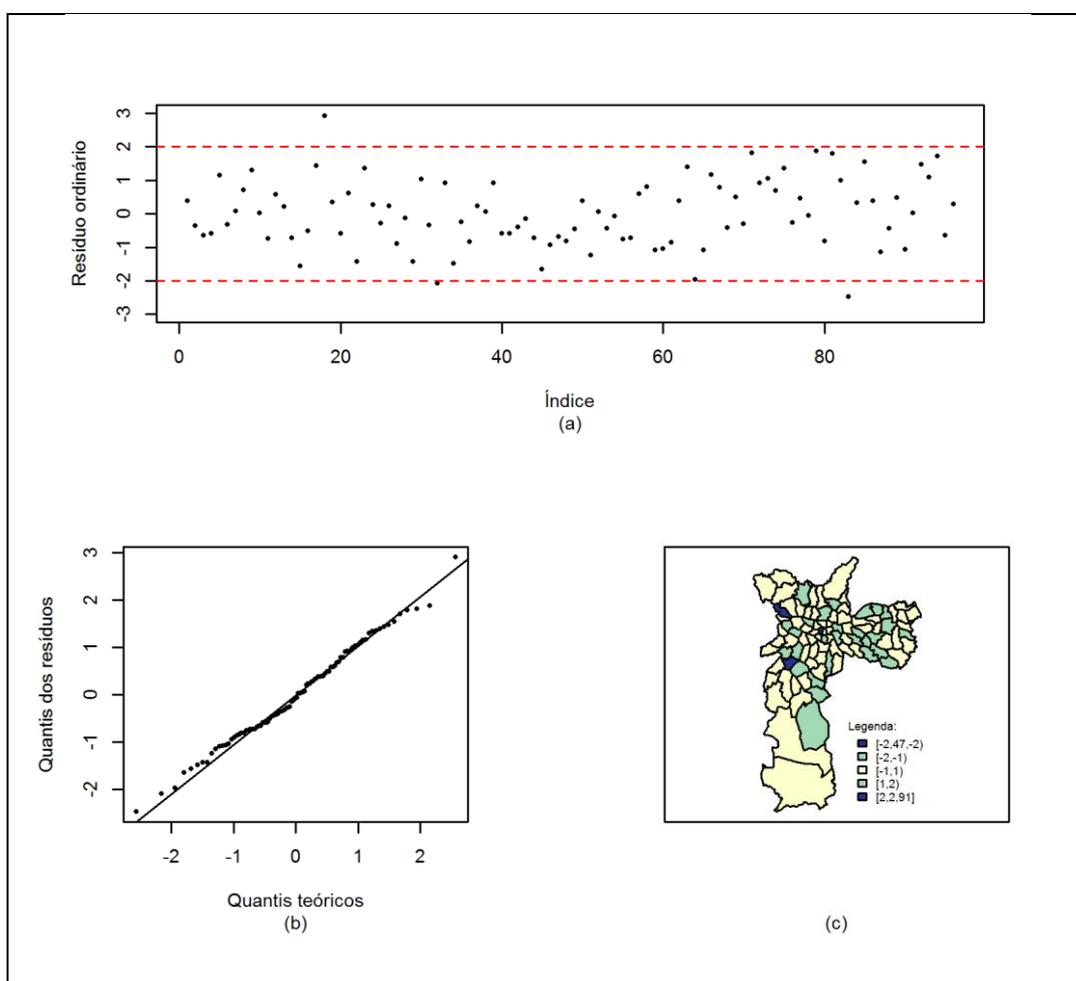


**Figura 14:** Resíduos do modelo CAR BYM com distribuição de Poisson: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.

**Tabela 29:** Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional BYM para dados espaciais supondo-se distribuição de Poisson para o número de casos incidentes de câncer colorretal nos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Mediana	2,5%	97,5%
IEX renda	0,2811	0,1593	0,4017
Proporção de alfabetização	0,0407	0,0162	0,0644
tau2	0,0341	0,0168	0,0579
Sigma2	0,0013	0,0003	0,0063

DIC = 844,2533    p.d = 62,9146  
 Simulação do Índice  $I$  de Moran = -0,145; p-valor = 0,9888



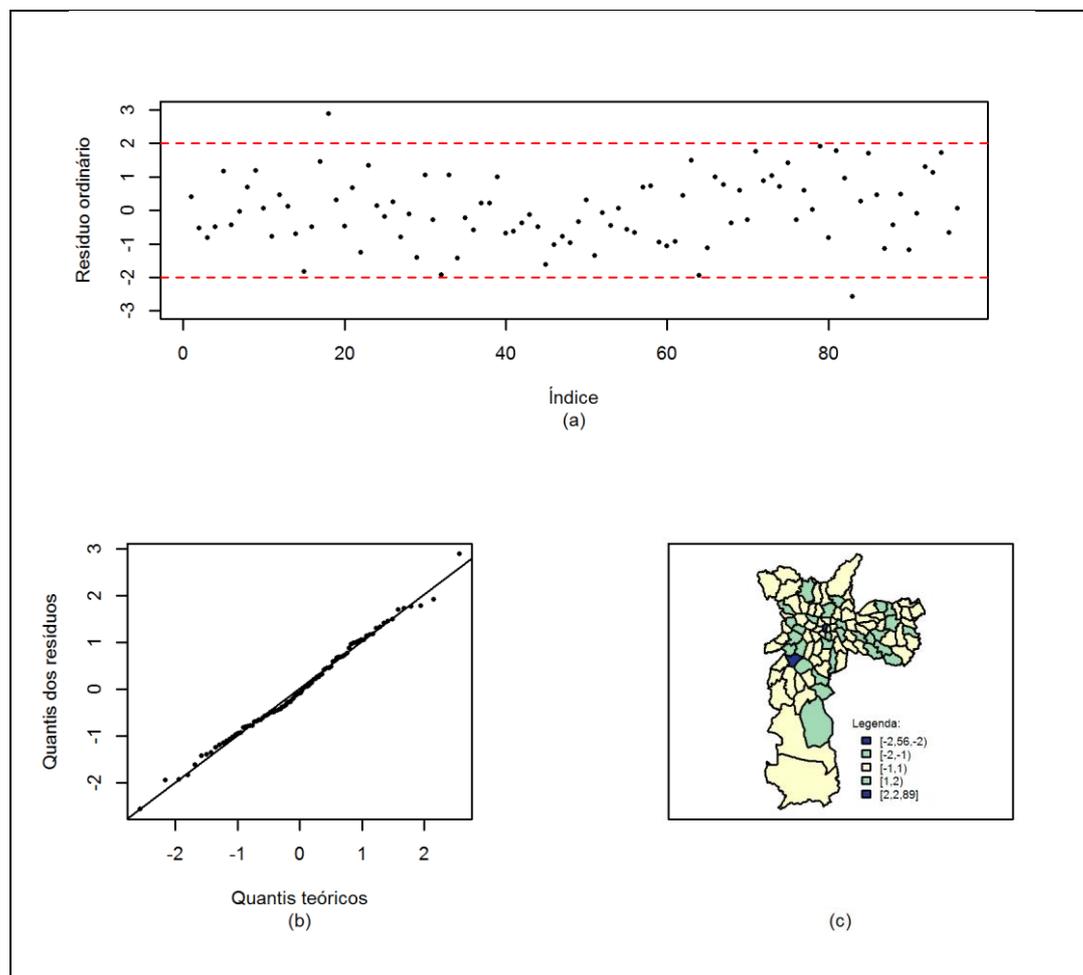
**Figura 15:** Resíduos do modelo CAR BYM com distribuição de Poisson: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.

### Ajuste CAR Leroux com distribuição de Poisson

**Tabela 30:** Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional Leroux para dados espaciais supondo-se distribuição de Poisson para o número de casos incidentes de câncer colorretal nos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Mediana	2,5%	97,5%
IEX renda	0,3093	0,1819	0,4384
IEX chefe mulher	-0,0394	-0,1698	0,0866
IEX apvp	-0,0232	-0,2560	0,1995
Proporção de alfabetização	0,0390	0,0098	0,0670
tau2	0,0337	0,0194	0,0553
Sigma2	0,6964	0,2709	0,9580

DIC = 847,1285    p.d = 64,2322  
 Simulação do Índice  $I$  de Moran = -0,1553; p-valor = 0,9944

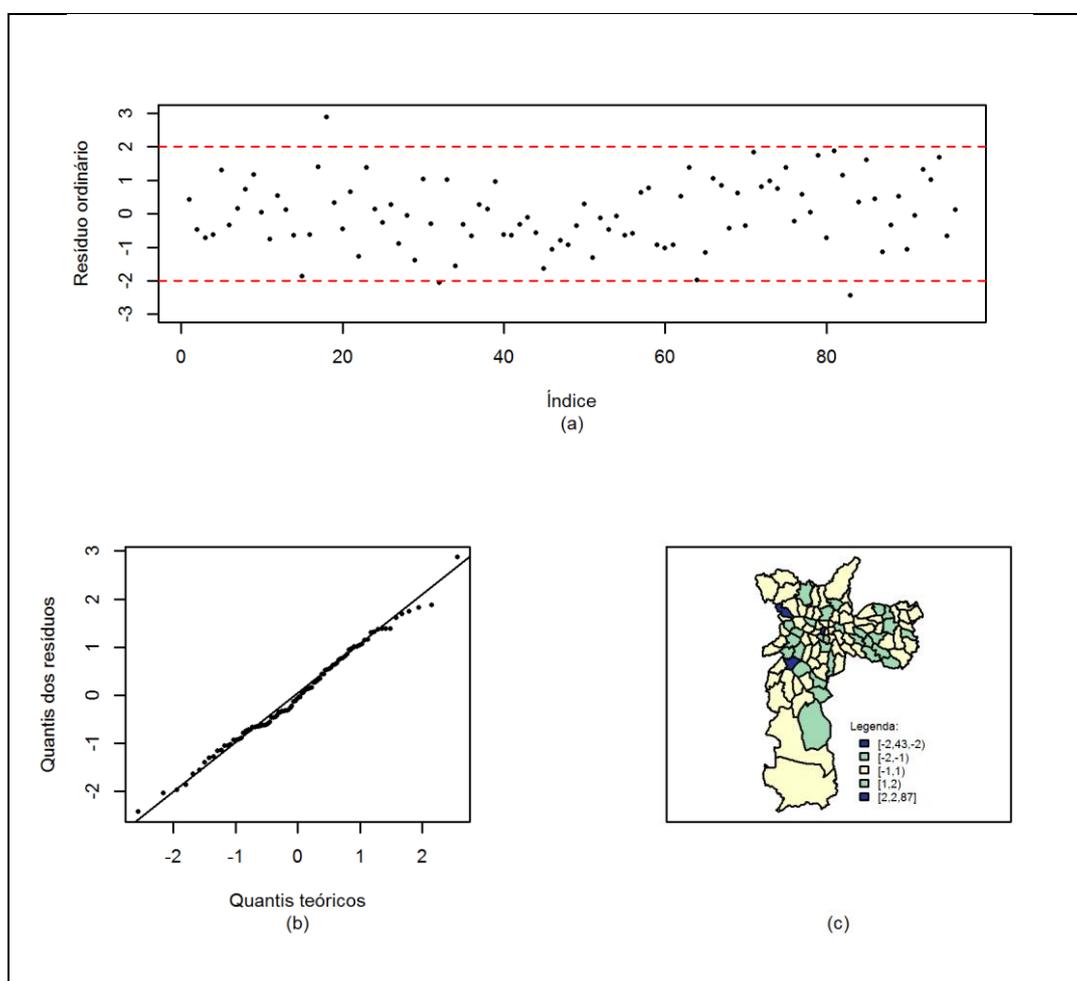


**Figura 16:** Resíduos do modelo CAR Leroux com distribuição de Poisson: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.

**Tabela 31:** Ajuste do modelo de regressão autoregressivo condicional Leroux para dados espaciais supondo-se distribuição de Poisson para o número de casos incidentes de câncer colorretal nos distritos do Município de São Paulo, 1997-2009.

Variável	Mediana	2,5%	97,5%
IEX renda	0,3063	0,1866	0,4274
Proporção de alfabetização	0,0416	0,0188	0,0648
tau2	0,0335	0,0197	0,0545
Sigma2	0,7156	0,2838	0,9604

DIC = 845,9538    p.d = 63,3476  
 Simulação do Índice  $I$  de Moran = -0,1598; p-valor = 0,9957



**Figura 17:** Resíduos do modelo CAR Leroux com distribuição de Poisson: (a) diagrama de dispersão, (b) quantis da distribuição normal padrão versus quantis dos resíduos ordinários e (c) distribuição dos resíduos nos distritos do Município de São Paulo.

**Tabela 32:** Coeficientes ajustados segundo modelos da abordagem frequentista.

	Variável	Beta	P-valor
SAR lag	IEX renda	3,4284	0,0356
	IEX chefe mulher	-2,8317	0,0830
	IEX apvp	10,7431	< 0,001
	Proporção de alfabetização	1,9453	< 0,001
Rho: 0,0536; p-valor: <0,001			
Índice <i>I</i> de Moran = 0,9413; p-valor = 0,3466			
SAR erro	IEX renda	6,2453	< 0,001
	IEX chefe mulher	-5,9780	0,0022
	IEX apvp	9,0241	0,0027
	Proporção de alfabetização	2,1883	< 0,001
Lambda: 0,0893; p-valor: 0,0043			
Índice <i>I</i> de Moran = -0,321; p-valor = 0,748			
CAR	IEX renda	5,1096	0,0073
	IEX chefe mulher	-4,9454	0,0197
	IEX apvp	9,1906	0,0017
	Proporção de alfabetização	2,0771	< 0,001
Lambda: 0,164; p-valor: 0,0022			
Índice <i>I</i> de Moran = -3,44; p-valor = < 0,001			

**Tabela 33:** Coeficientes ajustados segundo modelos da abordagem bayesiana.

	Variável	Mediana	2,5%	97,5%
BYM normal	IEX renda	6,5730	2,8567	10,29
	IEX chefe mulher	-5,3682	-8,9504	-1,76
	IEX apvp	11,1645	4,8973	17,62
	Proporção de alfabetização	2,3516	1,5259	3,18
	nu2	15,1649	3,1479	23,26
	tau2	5,2064	0,0017	52,48
	sigma2	0,0041	0,0004	2,49
Leroux normal	IEX renda	6,7416	3,3086	10,102
	IEX chefe mulher	-5,4561	-8,8234	-2,018
	IEX apvp	11,1836	4,7322	17,459
	Proporção de alfabetização	2,3632	1,5609	3,158
	nu2	17,7438	0,0603	24,723
	tau2	0,0058	0,0004	38,260
	Rho	0,3908	0,0335	0,892
BYM Poisson	IEX renda	0,2811	0,1593	0,4017
	Proporção de alfabetização	0,0407	0,0162	0,0644
	tau2	0,0341	0,0168	0,0579
	Sigma2	0,0013	0,0003	0,0063
Leroux poisson	IEX renda	0,3063	0,1866	0,4274
	Proporção de alfabetização	0,0416	0,0188	0,0648
	tau2	0,0335	0,0197	0,0545
	Sigma2	0,7156	0,2838	0,9604

## 5. DISCUSSÃO

Este estudo, do tipo ecológico, baseado em dados obtidos pelo Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo (RCBP-SP), teve por objetivo descrever as taxas de incidência e mortalidade por câncer colorretal e avaliar a distribuição espacial segundo distrito da ocorrência de câncer colorretal no Município de São Paulo, destacando-se o relacionamento entre as ocorrências de câncer colorretal e indicadores socioeconômicos. Em primeiro lugar, as taxas de incidência e mortalidade foram analisadas. E em segundo lugar, foram utilizadas medidas de autocorrelação espacial globais e locais para capturar a variabilidade geográfica da incidência nos distritos do Município de São Paulo. O relacionamento entre a incidência e os indicadores socioeconômicos foi avaliado a partir de mapas de quantis, medidas de autocorrelação globais e locais, coeficientes de correlação e modelos de regressão para dados de área. Os casos de câncer colorretal foram diagnosticados entre 1997 e 2009 e a data base dos indicadores corresponde ao ano de 2000, como *proxy* do período pesquisado.

Foi possível verificar que as distribuições da incidência e da mortalidade obtidas neste estudo apresentam padrão semelhante ao identificado mundialmente,

quando observadas proporções relacionadas a outros tipos de câncer, proporções e taxas específicas segundo sexo e idade e taxas de incidência anuais. O Município de São Paulo tem taxas equivalentes as encontradas em regiões em transição econômica.

Em resumo, os resultados obtidos na primeira parte deste estudo são concordantes com as revisões de câncer colorretal divulgadas na última década (ver, por exemplo, BRENNER et al., 2014; FERLAY et al., 2013; HAGGAR e BOUSHEY, 2009; SIEGEL et al., 2014; WEITZ et al., 2005).

Na segunda etapa do estudo, foi identificada variação geográfica na distribuição da incidência de câncer colorretal no Município de São Paulo, as maiores taxas são encontradas nas áreas centrais e as menores nas áreas periféricas. A análise evidencia que o padrão espacial da distribuição da incidência de câncer colorretal apresenta forte associação com o padrão espacial da distribuição dos indicadores de status socioeconômico.

## 5.1 INCIDÊNCIA E MORTALIDADE

Considerando os casos de pele não melanoma, câncer colorretal é o segundo mais frequente, tanto em homens quanto em mulheres, dentre os novos casos de câncer registrados de 1997 a 2009 pelo RCBP-SP, correspondendo respectivamente a 7,7% e 7,3% das ocorrências. Além das proporções de novos casos de câncer colorretal semelhantes, em ambos os sexos os tumores mais frequentes são específicos de cada sexo, próstata (18,9%) e mama (21,3%).

No mundo, conforme dados da IARC – GLOBOCAN 2012 (FERLAY et al., 2013) –, câncer colorretal é o terceiro mais comum, sendo a terceira localização mais frequente entre homens (10%) e a segunda entre as mulheres (9,2%). Pelas estimativas do SEER para 2014, nos Estados Unidos câncer colorretal corresponde a 8,2% da incidência de câncer, representará a quarta incidência por câncer no país. No Brasil, o INCA estima que em 2014, excluindo os casos de pele não melanoma, a proporção de novos casos de câncer colorretal ocupará a terceira posição entre os homens (5,0%) e a segunda posição entre as mulheres, com 6,4%.

As proporções obtidas e as divulgadas pelas organizações IARC, SEER e INCA não devem ser comparadas diretamente porque os valores divulgados são calculados desconsiderando os casos de pele não melanoma, porém a ordem de classificação pode ser comparada. Adicionalmente, faz-se necessário considerar que a incidência mundial é impactada substancialmente pelas maiores incidências de regiões predominantemente desenvolvidas. As proporções de casos incidentes obtidas neste estudo para o Município de São Paulo são menores que as proporções mundiais. As proporções observadas são compatíveis com o nível de desenvolvimento do Município de São Paulo, em especial quando se compara com o nível de desenvolvimento de regiões desenvolvidas. Por outro lado, comparando-se com as proporções divulgadas pelo INCA, as proporções encontradas no Município de São Paulo são maiores do que as estimadas para o Brasil, refletindo o menor nível socioeconômico do país em relação ao Município de São Paulo.

No caso da mortalidade, dos óbitos registrados pelo RCBP-SP de 1997 a 2009 entre indivíduos do sexo masculino, 9,0% ocorreram em indivíduos que tiveram câncer colorretal e dentre os óbitos do sexo feminino, 11,0% tiveram câncer colorretal. Estas

proporções correspondem a quarta e a segunda causas mais frequentes para indivíduos do sexo masculino e feminino, respectivamente.

Conforme dados da IARC – GLOBOCAN 2012 (FERLAY et al., 2013) –, câncer colorretal representa 8,5% do total de mortes por câncer em todo o mundo. Pelas estimativas do SEER para 2014, nos Estados Unidos a mortalidade por câncer colorretal corresponde a 8,6% da mortalidade por câncer, representará a segunda causa de morte por câncer no país. No Brasil, de acordo com dados da ferramenta Atlas *Online* de Mortalidade, entre 2008 e 2012, câncer colorretal foi responsável por 7,6% das mortes por câncer, sendo 6,8% no sexo masculino e 8,5% no sexo feminino.

As proporções de óbitos calculadas pelo RCBP-SP ainda incluem as proporções de pele não melanoma. Mas estas proporções não são expressivas 0,47% e 0,33% para homens e mulheres, respectivamente, e os óbitos registrados devem ser decorrentes de outras causas. Portanto, neste caso, as proporções obtidas são diretamente comparáveis com os valores divulgados pela IARC, SEER e INCA. Constata-se que há uma inversão com relação ao observado na incidência, as proporções do Município de São Paulo são maiores do que as estimadas para o mundo e maiores que as estimadas para os Estados Unidos. Estes resultados são coerentes com estudos de sobrevivência, refletindo a menor sobrevivência em localidades menos desenvolvidas.

As proporções obtidas para o Município de São Paulo (9,0% no sexo masculino e 11,0% no sexo feminino) são maiores que os valores divulgados pelo INCA para o Brasil (6,8% no sexo masculino e 8,5% no sexo feminino) e são menores, mas com grandezas semelhantes, do que as proporções do INCA para o próprio Município (10,5% no sexo masculino e 11,9% no sexo feminino). Ou seja, o Município de São

Paulo teria pior sobrevida quando comparado com o Brasil, tanto segundo o INCA quanto segundo as proporções observadas. Ressalta-se que as metodologias de coleta de dados são diferentes, o INCA coleta os dados a partir do SIM (a mortalidade é decorrente de câncer colorretal) e o RCBP-SP é uma base de dados de incidências, ou seja, as mortes catalogadas podem ser decorrentes de outras causas.

Dos diagnósticos de câncer colorretal registrados pelo RCBP-SP no período pesquisado, 47,5% ocorreram em homens e 52,5% em mulheres. Os casos em indivíduos com menos de 30 anos são raros, as ocorrências são observadas em idades superiores a 30 anos, sendo que as maiores frequências estão concentradas de 50 a 79 anos, 64,4% dos casos estão neste intervalo de idade.

Adicionalmente, as médias anuais das taxas específicas de incidência (por 100 mil habitantes), segundo sexo e faixa etária, aumentam no decorrer da idade com comportamento distinto para cada categoria de gênero. As taxas do sexo masculino são 12% menores do que as taxas do sexo feminino até os 49 anos, invertendo-se a partir de 50 anos e chegam a ser 45% maiores que as taxas do sexo feminino na faixa etária de 70 a 79 anos.

As maiores taxas de incidências observadas no sexo masculino levam a uma expectativa de que as ocorrências sejam proporcionalmente maiores no sexo masculino do que no feminino. No entanto, foi observada maior frequência de ocorrência no sexo feminino. É necessário considerar que na população do Município de São Paulo o número de mulheres acima de 50 anos é maior que o número de homens nesta faixa etária. Por exemplo, conforme dados divulgados pela da Secretaria de Saúde do Município de São Paulo, no ano 2000 a proporção de homens com mais de 49 anos na população era de 7,5% e a proporção de mulheres na mesma faixa etária

era de 10%. Estas proporções para indivíduos acima de 64 anos são 1,55% e 2,59%, para homens e mulheres, respectivamente. Ou seja, a proporção de mulheres acima de 64 anos era 66% maior do que a de homens na população. Portanto, a maior proporção de casos em mulheres se justifica pelo conjugado das características da distribuição populacional e taxas específicas de incidência, que crescem mais intensivamente no sexo masculino, porém, em uma população que tem predominantemente mulheres nas faixas etárias maiores que 64 anos, conforme exemplo acima.

Taxas de incidência de câncer colorretal mais elevadas no sexo masculino são observadas na Europa, América do Norte e Oceania, também há relatos no Japão e Singapura (CENTER et al., 2009). Nos Estados Unidos a razão entre as taxas de incidência de câncer colorretal padronizadas por idade para homens e mulheres varia de 1,2 a 1,7 (PAYNE, 2007). Na Malásia, a incidência é ligeiramente maior entre os homens, 16,2 por 100 mil habitantes, do que entre as mulheres, 12,7 por 100 mil habitantes (MHM, 2006).

Existem diferenças importantes no risco de desenvolver câncer colorretal entre homens e mulheres. Exposição a fatores de risco alimentares e estilo de vida podem influenciar a distribuição do número de casos entre os grupos (MURPHY et al., 2011). Bem como, a exposição a fatores ambientais (CENTER et al., 2009).

Vários achados sugerem que fatores biológicos desempenham papel na diferença do risco de câncer colorretal entre homens e mulheres. Por exemplo, a incidência de câncer de cólon do lado direito é maior entre as mulheres, enquanto os homens têm mais frequentemente câncer do cólon esquerdo e câncer retal (PAYNE, 2007).

Além das diferenças decorrentes de gênero, também foram relatadas diferenças raciais ou étnicas. Como por exemplo, nos Estados Unidos estas diferenças foram observadas por OLLBERDING et al. (2011). Na Malásia, a incidência é maior entre os chineses (23,8 por 100 mil habitantes) e menor entre os índios (9,1 por 100 mil habitantes) e malaios (6,9 por 100 mil), de acordo com a OMS (2006). Fatores genéticos devem justificar a etiologia do câncer colorretal nestes casos (SUNG et al., 2005).

O aumento da idade é o mais forte fator de risco não modificável para a incidência de câncer colorretal e de mortalidade (MORRISON et al., 2011). A probabilidade de diagnóstico de câncer colorretal aumenta progressivamente a partir dos 40 anos (WCRF/AICR, 2007). Mais de 90% dos casos de câncer colorretal ocorrem em pessoas com 50 anos ou mais (HOWLADER et al., 2014). Sendo que a taxa bruta de incidência em pessoas de 60 a 79 anos é 50 vezes ou mais do que em pessoas jovens, como menos de 40 anos (RIES et al., 2014; ACS, 2014).

Na Malásia, a incidência de câncer colorretal aumenta com a idade, com a taxa de incidência global igual a 14,5 por 100 mil habitantes (MHM, 2006). E, de acordo com a MALAYSIA ONCOLOGICAL SOCIETY (2006), mais de 90% dos casos de câncer colorretal ocorrem a partir dos 40 anos e raramente ocorrem no grupo etário mais jovem. Nos Estados Unidos mais que 90% das pessoas diagnosticadas são acima de 50 anos, chegando a ser o câncer mais comum na população acima de 75 anos, com idade média à época do diagnóstico de 64 anos (AMERSI et al., 2005). A idade média de diagnóstico é em torno de 70 anos em países desenvolvidos (SIEGEL et al., 2012).

Na Região de Saúde de León, de acordo com MARTÍN SÁNCHEZ et al. (2012), a incidência de câncer colorretal cresce com a idade, especialmente a partir

dos 50-54 anos. No caso de câncer de cólon, a incidência entre homens é sempre superior a incidência observada nas mulheres, no caso de câncer no reto as mulheres apresentam incidências mais elevadas que os homens até os 50-54 anos e a partir deste grupo de idade as incidências são maiores nos homens. O pico de máxima incidência se encontra na faixa etária 80-84 anos, em a incidências de câncer colorretal chega a 460 casos por 100 mil entre homens e 305 casos 100 mil entre mulheres.

A taxa anual de incidência de câncer colorretal ajustada pela população mundial apresenta patamar próximo a 30,0 (por 100 mil hab.) entre 1997 e 1999, chega a 19,0 (por 100 mil hab.) em 2002, volta a crescer nos anos seguintes (2003-2005) e mantem-se estável de 2007 a 2009, próximo a 25,0 (por 100 mil hab.). As taxas brutas anuais e taxas brutas anuais segundo sexo de incidência de câncer colorretal são próximas a 27,0 (por 100 mil hab.) em 1997, caem até 2001 e retomam ao patamar apresentado no início do período observado em 2004. A partir de 2004, aparentemente mudam para um patamar mais elevado, atingindo o maior valor no último ano observado, 2009.

Em 2008, a incidência padronizada pela idade estimada por região variava de 4,3 casos por 100 mil habitantes na África Central a 45,7 casos por 100 mil habitantes na Austrália e Nova Zelândia para homens, e de 3,3 casos por 100 mil habitantes a 33,0 casos por 100 mil habitantes nas mesmas regiões para mulheres (JEMAL et al., 2009; FERLAY et al., 2010).

O rápido aumento das taxas de incidência em países em transição econômica como a Espanha, países da Europa Oriental e do Leste da Ásia, foi atribuído a mudanças nos padrões alimentares e fatores de risco relacionados ao estilo de vida ocidental (CENTER et al., 2009). Nos Estados Unidos e em outros países

desenvolvidos, a incidência se estabilizou ou começou a diminuir, provavelmente por causa do aumento emprego de sigmoidoscopia e colonoscopia (STOCK et al., 2012; CENTER et al., 2009).

De modo geral, a incidência obtida neste estudo apresenta o mesmo padrão observado mundialmente – distribuições de proporções relacionadas aos outros tipos de câncer, proporções segundo sexo e segundo idade, taxas específicas segundo sexo e idade, e distribuições das taxas de incidência anuais – e situa o Município de São Paulo com taxas equivalentes as encontradas em regiões em transição econômica, sendo as taxas maiores que as observadas em regiões pobres e menores que as observadas em regiões desenvolvidas.

Quanto à mortalidade, dos 39.500 casos registrados de câncer colorretal, 14.784 (37,6%) evoluíram a óbito. As distribuições das proporções segundo sexo e idade (faixa etária) são análogas às observadas para os casos incidentes. As proporções de óbitos por sexo, 48,1% para homens e 51,9% para mulheres, são muito próximas as observadas na incidência, 47,5% e 52,5%. A distribuição segundo idade apresenta as faixas etárias “70 – 79” e “80 ou mais” com proporções maiores do que as observadas para incidência nestas categorias, isto se deve porque a proporção de óbitos com idade ignorada cai de 8,4% no registro de casos incidentes para 0,3% no registro dos óbitos, que justificaria o aumento das proporções nestas categorias. A sistemática de coleta de dados justifica o baixo índice de idade ignorada entre os indivíduos que foram a óbito, uma vez que os dados são atualizados em decorrência de óbito.

A distribuição da média anual das taxas de mortalidade (por 100 mil habitantes) de câncer colorretal específicas por sexo e faixa etária também apresenta comportamento análogo ao da incidência, as taxas de mortalidade são diferentes entre

os sexos e aumentam fortemente no decorrer da idade, sendo relativamente próximas em ambos os sexos até a idade de 49 anos e maiores para homens nas faixas etárias subsequentes. Ao se comparar a razão entre as taxas do sexo masculino e feminino para todas as faixas etárias, obtém-se valores para mortalidade e incidência semelhantes, indicando que a mortalidade atribuível é constante entre as faixas etárias.

As taxas brutas de mortalidade por câncer colorretal do sexo feminino no início da série (1997) é, descritivamente, maior que a dos homens. Ambas são crescentes até 2004, quanto atingem o maior valor observado, em torno de 15 mortes por 100 mil habitantes, e decrescem nos anos seguintes, chegando a aproximadamente 6,2 mortes por 100 mil habitantes no sexo feminino em 2007. De modo geral, as taxas masculina e feminina mantêm o mesmo comportamento ao longo dos anos, tendo grandezas semelhantes e conseqüentemente próximas aos valores anuais globais. As taxas de mortalidade padronizadas apresentam valores e evolução análogos aos das taxas brutas.

Os anos 2008 e 2009 apresentam comportamento atípico, com relação a série entre 1997 e 2007, para as taxas de mortalidade, os valores, que apresentavam-se decrescentes crescem e decrescem subitamente, atingindo o pico e o mínimo observados. Este fato pode ser decorrente da atualização da base de dados do RCBP-SP.

Conforme dados do estudo GLOBOCAN 2012 (FERLAY et al., 2013), a mortalidade padronizada por idade estimada variou de 3,5 por 100 mil pessoas na África Ocidental a 20,3 da Europa Central e Oriental nos homens, e de 3,0 a 11,7 nas mesmas regiões em mulheres. Em vários países com renda elevada e nos países do Leste da Ásia e da Europa Oriental, a mortalidade tem diminuído desde a década de 1980, provavelmente devido a implementação de detecção precoce e melhorias no

tratamento, mas as taxas continuam aumentando em países ou áreas com recursos limitados para a saúde, incluindo os países da América do Sul (CENTER et al., 2009; BOSETTI et al., 2011).

De modo geral, a mortalidade segue o mesmo padrão da incidência, aparentemente não há subgrupos de sexo ou idade que têm proporções de mortalidade substancialmente diferentes das proporções de incidência. Este fato pode indicar que o acesso ao tratamento com relação a sexo e idade no Município de São Paulo é uniforme, ou seja tem cobertura igual independentemente de sexo e idade. Contudo, este aspecto pode ser melhor investigado com estudos de sobrevivência.

Ao comparar as incidência e mortalidade obtidas neste estudo com os valores observados em diferentes regiões do mundo, podemos identificar o estágio de desenvolvimento atual do câncer colorretal no Município de São Paulo. Os resultados são concordantes com estudos implementados em outras partes do mundo, destacando-se os realizados em regiões que passam por transição econômica, que relatam crescimento rápido das taxas de incidência de câncer colorretal (ver, por exemplo; CRESS et al., 2006; PLESKO et al., 2008). E de acordo com as experiências internacionais, concluímos que a doença demanda por um programa de detecção e, conseqüentemente, por uma avaliação da disponibilidade de tratamento.

## 5.2 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA INCIDÊNCIA E RELACIONAMENTO COM INDICADORES SOCIOECONÔMICOS

A demanda por análises que envolvam informações geográficas bem como o uso da epidemiologia espacial tem crescido consideravelmente em todo mundo. De acordo com KATO et al. (2009), dados da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) demonstram que aproximadamente 80% das necessidades de informações dos gestores em saúde estão relacionadas à localização geográfica.

O emprego associado de ferramentas geoespaciais, sistemas de informação geográfica e de métodos de modelagem espacial, seja de inferência clássica ou bayesiana, tem permitido o estudo do relacionamento entre saúde, meio ambiente e fatores socioeconômicos, bem como da distribuição temporal e espacial de diversas doenças, tanto de caráter infeccioso, como dengue (ver, por exemplo, FELDSTEIN et al., 2015; TEIXEIRA e CRUZ, 2011), malária (ver, por exemplo, HAY e SNOW, 2006; NOOR et al., 2014), leishmaniose visceral (ver, por exemplo, ARAUJO et al., 2013; KARAGIANNIS-VOULES et al., 2013) como de caráter crônico-degenerativo, como o câncer (ver, por exemplo, BOSCOE et al., 2004; DeCHELLO e SHEEHAN, 2007; KREWSKI et al., 2009; ROHANI-RASAF et al, 2013). Esses estudos têm fornecido informações importantes para a vigilância em saúde, como o monitoramento e mapeamento de fatores riscos de impacto em saúde pública, além de permitirem a melhor descrição, compreensão e previsão da distribuição geográfica (HAY e SNOW, 2006; PETERSON et al., 2002). Contudo, as diferentes metodologias empregadas associadas às diferenças locais e culturais e as formas obtenção e análise de dados socioeconômicos limitam a comparabilidade entre os estudos. Em especial ao câncer

colorretal devido aos poucos os trabalhos divulgados com a abordagem adotada no presente trabalho que se propôs a descrever variação geográfica na incidência de câncer colorretal no Município de São Paulo por meio da produção de mapas da distribuição da incidência e avaliar os ajustes de modelos de regressão espacial mais frequentemente adotados das abordagens frequentista e bayesiana.

As maiores médias anuais da taxa bruta de incidência de câncer colorretal estão concentradas nos distritos centrais do Município de São Paulo e as menores estão nos distritos periféricos. O Índice  $I$  de Moran calculado indica a formação de *clusters* pela média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal, com forte dependência espacial. Um grande agrupamento Alto-Alto é identificado na região central e nos extremos Norte, Sul e Leste são identificados agrupamentos Baixo-Baixo. Os distritos que pertencem a estes *clusters* têm médias anuais da taxa bruta de incidência semelhantes, ou seja, valores semelhantes na vizinhança. Dentre as extremidades do Município de São Paulo, a Zona Oeste é a que tem menor distância até o Centro e não apresenta a formação de agrupamentos. Nas áreas intermediárias, os distritos têm Índices Locais  $I$  de Moran não significativos.

Os distritos com as médias anuais da taxa bruta de incidência acima do quarto quintil são listados a seguir: Zona Central: Consolação, Santa Cecília e Liberdade; Zona Oeste: Alto de Pinheiros, Jardim Paulista, Lapa, Perdizes e Pinheiros; Zona Sul: Campo Belo, Moema, Santo Amaro, Saúde e Vila Mariana; Zona Leste: Água Rasa, Belém, Mooca e Tatuapé; e Zona Norte: Santana. Em contraponto, os distritos com as menores médias anuais da taxa bruta de incidência, os menores que o primeiro quintil são: na Zona Sul: Marsilac, Parelheiros, Jardim Ângela, Grajaú e Pedreira; na Zona Norte: Anhanguera, Perus e Jaraguá. Os demais distritos ficam na Zona Leste: São

Rafael, Iguatemi, Guaianases, Cidade Tiradentes, Jardim Helena, Lajeado, Itaim Paulista, Vila Jacuí, Vila Curuçá, José Bonifácio e Parque do Carmo.

Avaliando os Índices Locais Bivariados *I* de Moran, gráficos de dispersão e coeficientes de correlação entre a média anual da taxa bruta de incidência de câncer colorretal e os indicadores socioeconômicos em estudo, podemos concluir, de modo geral, que os indicadores IEX 2000, IEX renda, IEX 3a. idade e Proporção de alfabetização seguem o mesmo padrão de distribuição espacial que o observado para incidência, concentram-se nas áreas centrais e têm valores menores a medida que os distritos se distanciam da Zona Central. Portanto, há forte associação positiva entre a incidência e estes indicadores. O relacionamento é oposto, forte associação negativa, entre a incidência e os indicadores IEX mulher chefe e Densidade domiciliar. Por outro lado, não foi identificado forte relacionamento entre incidência e IEX apvp. Os resultados indicam que quanto melhor o status socioeconômico, medido de diferentes maneiras, maior a incidência.

Segundo o perfil socioeconômico do Município de São Paulo, divulgado pelas Secretaria Municipal do Verde e do Meio Ambiente (SVMA) e Secretaria Municipal de Planejamento Urbano (SEMPULA), a parte mais central é ocupada por residências horizontais e verticais, na qual os indicadores socioeconômicos reforçam a presença e sugerem um padrão de vida associados às camadas médias e altas da população. Os demais distritos, na medida em que se distanciam desta grande área, vão progressivamente apresentando queda no padrão socioeconômico da população residente, atingindo os piores índices nos distritos limítrofes, que acabam por formar extensas manchas de pobreza no território municipal. No interior da área central destaca-se a presença de um núcleo mais antigo, com baixa densidade de habitantes

(distritos da Sé e Brás), onde as condições de vida encontram-se em processo de deterioração.

A distribuição da média anual da taxa bruta de incidência repete o padrão socioeconômico descrito pelas SVMA e SEMPLA, em que as maiores taxas são encontradas nas áreas mais desenvolvidas e as menores nas áreas carentes. Inclusive para os distritos Sé e Brás, que apresentam taxas incidências menores que as dos distritos vizinhos e são descritos como destoantes da vizinhança.

Portanto, o padrão espacial da distribuição da incidência de câncer colorretal apresenta forte associação com o padrão espacial da distribuição dos indicadores socioeconômicos nos distritos do Município de São Paulo. Ressalta-se que este achado não significa que haja uma associação entre incidência e condição socioeconômica no Município de São Paulo, diretamente. Os resultados sugerem que as características sociais e econômicas e incidência de câncer colorretal são influenciadas pela localização geográfica no Município de São Paulo, conjuntamente. O que permite-nos especular que as características socioeconômicas dos distritos exercem uma influência sobre a ocorrência ou a detecção de casos de câncer colorretal, mas não se pode estabelecer uma relação de causa e efeito.

Este resultado é consistente com a teoria geográfica sobre a relacionamento entre sociedade e espaço físico que diz que um tem influência importante sobre o outro, uma relação mutuamente construtiva (ver, por exemplo, SOJA, 1980) e com o corpo de conhecimento que argumenta que a proximidade espacial relaciona problemas sociais e de saúde (ANSELIN et al., 2007). Ou seja, as variáveis socioeconômica e de saúde podem apresentar alguma estrutura de correlação relacionada à localização. Ou seja, o princípio de TOBLER (1970) visto numa perspectiva multivariada.

Embora com indicadores diferentes, os resultados são análogos ao estudo realizado por SHAH et al. (2014), em que *hot spots* de incidência de câncer colorretal foram identificados nas áreas noroeste de Kuala Lumpur. As áreas do noroeste têm terras de alto preço e casas residenciais caras. A maioria da população é conhecida por ter um elevado nível socioeconômico. Enquanto *cold spots* foram identificados nas áreas do nordeste, conhecida por ter alta densidade de residências com casas de baixo custo. A maioria da população do nordeste tem nível socioeconômico entre baixo e médio. O estudo também aponta como motivo para a baixa incidência de câncer colorretal nas áreas com menor status socioeconômico a falta de triagem em massa para detectar câncer colorretal na população.

Dado que foram identificados *clusters* (autocorrelação) e forte associação linear entre incidência e os indicadores em estudo, os modelos de regressão espacial foram utilizados para estabelecer uma relação funcional entre os indicadores e a incidência, complementando a análise. Deste modo, considerando a dependência espacial, o relacionamento linear e a exclusão dos indicadores colineares, a média anual da taxa bruta de incidência e os indicadores socioeconômicos foram avaliados segundo os modelos de regressão espacial SAR lag, SAR erro e CAR na abordagem frequentista e CAR na abordagem bayesiana.

De modo geral, notamos semelhanças entre os ajustes implementados. No entanto, os resíduos ordinários permite-nos estabelecer o desempenho relativo de cada modelo, e, assim, identificar diferenças entre os ajustes. Adicionalmente, é importante ressaltar que os métodos adotam diferentes pressupostos subjacentes ao fenômeno em análise. Na análise das duas abordagens, clássica e bayesiana não se pode determinar qual o modelo mais apropriado.

Dentre os modelos frequentistas o ajuste SAR erro é o apresenta melhor ajuste, absorve a autocorrelação presente nos dados com resíduos ordinários aproximadamente simétricos. Os coeficientes estimados são semelhantes ao ajuste normal linear, mas com a correção na variabilidade devido a autocorrelação. Um único distrito apresenta resíduo com valor discrepante.

Dentre os modelos da abordagem bayesiana, os ajustes CAR BYM e CAR Leroux com distribuição normal são, de modo geral, semelhantes. Ambos têm os valores da mediana dos parâmetros próximos e qualidade de ajuste comparável, não absorvendo completamente a autocorrelação presente nos dados e apresentando resíduos ordinários assimétricos. No entanto, os ajustes com distribuição de Poisson apresentam qualidade de ajuste superior e indicam que as variáveis IEX chefe mulher e IEX apvp podem ser desconsideradas. Os ajustes somente com as variáveis IEX renda e Proporção de alfabetização apresentam qualidade de ajuste equivalentes, absorvem toda a autocorrelação e têm resíduos aproximadamente simétricos, com dois distritos que podem ser considerados discrepantes.

Portanto, faz se necessário interpretar dois aspectos do modelo com distribuição de Poisson: a superioridade da qualidade de ajuste e a redução das variáveis. O melhor ajuste obtido provavelmente se justifica a partir do uso da média anual da taxa bruta de incidência como variável resposta. Temos que a taxa bruta não é a melhor variável para quantificar o fenômeno incidência de câncer colorretal. Dada as características da doença, a taxa ajustada pela idade representa mais apropriadamente a incidência de câncer colorretal. Por ser discreto, o modelo de Poisson trata diretamente o número de casos observado em cada distrito e usa a população distrital como variável de controle (*offset*), deriva deste fato que os

parâmetros estimados modelam aproximadamente uma função da média da taxa ajustada pela idade, que justificaria o melhor ajuste encontrado. Os demais modelos tratam diretamente a taxa bruta em função das variáveis explicativas. Quanto à redução de variáveis, é necessário detalhar mais profundamente as relações entre as variáveis explicativas, ou seja, avaliá-las numa perspectiva socioeconômica. De modo geral, estas duas variáveis são extremamente importantes para definir a situação socioeconômica como um todo, bem como definem comportamento ambiental, que leva a exposição aos principais fatores de risco de câncer colorretal. Sob o ponto de vista puramente estatístico, dentre as quatro variáveis explicativas adotadas, os indicadores de renda e alfabetização são suficientes para modelar incidência.

Considerando os resultados dos modelos com distribuição de Poisson, concluímos que quanto melhor os indicadores de renda e alfabetização, maior são as incidências de câncer colorretal. Para interpretar apropriadamente este achado é necessário lançar mão do contexto subjacente, considerar, pelo menos, aspectos sociais, econômicos e demográficos.

De modo geral, os níveis altos de status socioeconômico têm sido associados com o desenvolvimento do câncer colorretal (SHAH et al, 2014; MOHEBBI et al, 2008; ROHANI-RASAF et al, 2013). Na mais recente revisão sistemática de câncer colorretal, MANSER e BAUERFEIND (2014), concluem que os estudos europeus relatam associação positiva ou não estatisticamente significativa entre status socioeconômico e incidência de câncer colorretal, sendo observada associação inversa nos Estados Unidos. Por outro lado, conforme HAGGAR e BOUSHEY (2009), as taxas de incidência de câncer colorretal nos Estados Unidos diminuíram ligeiramente

ao longo da última década, porém, o peso da doença continua a ser elevado e desproporcional dentro de subpopulações demográficas.

Considerando que os Estados Unidos têm perfil diferente da maioria das regiões (com a implementação de políticas para detecção e tratamento, por exemplo) e que, no geral, os estudos realizados não avaliaram o impacto do status socioeconômico considerando dependência espacial, os resultados são concordantes com nossos achados.

De acordo com SRIDHARAN et al. (2007), existem vários caminhos plausíveis que podem resultar em um maior risco de problemas de saúde a partir da exposição à combinação de capital social e econômico. A falta de recursos econômicos ou financeiros podem restringir as escolhas individuais relacionadas a atividades sociais, participação em organizações e contatos interpessoais, ou seja, falta de recursos econômicos pode resultar em menor capital social. A falta de capital econômico e social também pode afetar a saúde diretamente através de vias psicobiológicas. Estes podem ser causados por altos níveis de estresse, devido a dificuldades financeiras e sentimentos de desconfiança causada pelo isolamento social. A falta de capital econômico e social também pode afetar a saúde indiretamente, através de mecanismos de apoio social. Por exemplo, a falta de capital econômico e social pode contribuir para uma menor inclinação para participar da sociedade e a se beneficiar dos mecanismos de apoio prestados pela sociedade.

Conjugando os resultados encontrados, as perspectivas dadas por SRIDHARAN et al. (2007) e a influência de fatores ambientais no câncer colorretal, é necessário definir e implementar políticas de rastreamento e prevenção e avaliar a disponibilidade dos equipamentos de tratamento.

Adicionalmente, considerando os piores níveis socioeconômicos observados nos distritos periféricos, a baixa incidência observada pode ser devida a um alto grau de subnotificação, à falta de triagem em massa para detectar câncer colorretal nesta população ou a menor expectativa de vida nestas regiões (que também pode ser relacionada ao baixo desenvolvimento socioeconômico).

### 5.3 FORÇA E LIMITAÇÕES

Como limitação, em primeiro lugar, cita-se a adoção de taxas brutas para medir a incidência de câncer colorretal nos distritos do Município de São Paulo. Adicionalmente, uma parte dos registros foi descartada durante o cálculo destas taxas devido à ausência de dados (preenchimento) nos campos da base de dados do RCBP-SP referentes a endereço. Portanto, essas observações excluídas não foram geocodificadas, ou seja, não foi possível identificar o distrito correspondente a estas observações. Deste modo, mesmo dispondo, em tese, de todos os novos casos da doença no período pesquisado, as taxas brutas calculadas para cada distrito são aproximadas. Por outro lado, é necessário considerar o viés ecológico na interpretação dos resultados, pois os distritos são agregados populacionais. Bem como, a possibilidade de que casos incidentes nos distritos periféricos deixem de ser coletados por razões socioeconômicas, como por exemplo, indivíduos destas áreas não terem acesso a serviços de saúde, e, conseqüentemente, ao diagnóstico. Em segundo lugar, a interpretação dos resultados deve considerar o longo período de latência para câncer

colorretal, a idade como fator de risco e a expectativa de vida nos distritos. Mesmo com estas limitações, consistentemente, todas as estatísticas adotadas no estudo destacam as diferenças geográficas da incidência de câncer colorretal, que deve ser mais investigada.

Este é o primeiro estudo que investiga a variação geográfica na incidência de câncer colorretal no Município de São Paulo. Os métodos exploratórios empregados podem auxiliar na definição de políticas públicas considerando as especificidades de cada área. Até o presente momento, não há estudos divulgados sobre a epidemiologia do câncer que aplicam a dados reais métodos clássicos e bayesianos, visando uma melhor compreensão do fenômeno estudado.

## **6. CONCLUSÕES**

- O câncer colorretal foi o segundo tipo de câncer mais frequente no Município de São Paulo durante o período avaliado, considerando os casos de câncer de pele não melanoma, tanto em homens quanto em mulheres.
- Câncer colorretal foi a quarta e a segunda causa de morte dentre os indivíduos do sexo masculino e feminino, respectivamente, que foram diagnosticados com câncer colorretal.
- As distribuições das proporções, segundo sexo e idade, dos casos incidentes e dos óbitos entre os indivíduos diagnosticados com câncer colorretal foram aproximadamente iguais, indicando mortalidade atribuível constante independentemente de sexo e faixas etárias.
- Observou-se aumento no risco de câncer colorretal com o decorrer da idade com comportamento distinto para cada sexo; as taxas do sexo masculino são até 45% maiores do que as taxas do sexo feminino. As taxas de mortalidade têm comportamento análogo.

- Avaliando o comportamento geral das taxas de incidência e da mortalidade, identifica-se padrão semelhante ao observado mundialmente. As taxas observadas para o Município de São Paulo são equivalentes às encontradas nas regiões (países) em transição econômica.
- Observou-se forte dependência espacial na distribuição da incidência de câncer colorretal no Município de São Paulo. Na região central foi identificado um grande *cluster* com as maiores incidências e nos extremos Norte, Sul e Leste foram identificados *clusters* com os menores valores.
- Observou-se forte associação entre a distribuição espacial da incidência de câncer colorretal e a distribuição espacial dos indicadores socioeconômicos avaliados.
- A partir das estimativas do modelo de regressão para dados de área com melhor ajuste identificado, observa-se que os indicadores de renda e alfabetização são positivamente associados a incidência de câncer colorretal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARTS, M. J.; LEMMENS, V. E.; LOUWMAN, M. W.; KUNST, A. E.; COEBERGH, J. W. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. **European Journal of Cancer**, v. 46, n. 15, p. 2681-2695, 2010.

ACS. American Cancer Society. **Cancer Facts & Figures 2014**. Atlanta: ACS, 2014.

ALEKSANDROVA, K.; NIMPTSCH, K.; PISCHON, T. Influence of Obesity and Related Metabolic Alterations on Colorectal Cancer Risk. **Current Nutrition Reports**, v. 2, n. 1, p. 1-9, 2013.

ALEXANDER, D. D.; CUSHING, C. A. Red meat and colorectal cancer: a critical summary of prospective epidemiologic studies. **Obesity Reviews**, v. 12, n. 5, p. e472-93, 2011.

ALEXANDER, D. D.; MILLER, A. J.; CUSHING, C. A.; LOWE, K. A. Processed meat and colorectal cancer: a quantitative review of prospective epidemiologic studies. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 5, p. 328-341, 2010.

AMERSI, F.; AGUSTIN, M.; KO, C. Y. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 18, n. 3, p. 133-40, 2005.

ANDERSON, J. C.; ATTAM, R.; ALPERN, Z.; MESSINA, C. R.; HUBBARD, P.; GRIMSON, R.; ELLS, P. F.; BRAND, D. L. Prevalence of colorectal neoplasia in smokers. **American Journal of Gastroenterology**, v. 98, n. 12, p. 2777-2783, 2003.

ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association-LISA. **Geographical Analysis**, v. 27, n. 2, p. 93-115, 1995.

ANSELIN, L. **Spatial Econometrics: Methods and Models**. Springer Science & Business Media, 1988.

ANSELIN, L.; SRIDHARAN, S.; GHOLSTON, S. Using exploratory spatial data analysis to leverage social indicator databases: the discovery of interesting patterns. **Social Indicators Research**, v. 82, n. 2, p. 287-309, 2007.

ANTUNES, J. L. F. **Mortalidade por câncer e desigualdade social em São Paulo, 2004**. 2005. 223 f. Tese (Livre-Docência na Disciplina de Ciências Sociais em Saúde) – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 2005.

ARAÚJO, V. E. M.; PINHEIRO, L. C.; MATTOS ALMEIDA, M. C.; MENEZES, F. C.; MORAIS M. H. F.; REIS, I. A.; ASSUNÇÃO, R. M.; CARNEIRO, M. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 7, n. 11, p. e2540, 2013.

ATCHISON, E. A.; GRIDLEY, G.; CARREON, J. D.; LEITZMANN, M. F.; McGLYNN, K. A. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. **International Journal of Cancer**, v. 128, n. 3, p. 635-643, 2011.

AUNE, D.; CHAN, D. S.; LAU, R.; VIEIRA, R.; GREENWOOD, D. C.; KAMPMAN, E.; NORAT, T. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **BMJ**, v. 343, p. d6617, 2011a.

AUNE, D.; LAU, R.; CHAN, D. S.; VIEIRA, R.; GREENWOOD, D. C.; KAMPMAN, E.; NORAT, T. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. **Gastroenterology**, v. 141, n. 1, p. 106-118, 2011b.

AUNE, D.; LAU, R.; CHAN, D. S.; VIEIRA, R.; GREENWOOD, D. C.; KAMPMAN, E.; NORAT, T. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 1, p. 37-45, 2012.

AYANIAN, J. Z.; ZASLAVSKY, A. M.; FUCHS, C. S.; GUADAGNOLI, E.; CREECH, C. M.; CRESS, R. D.; O'CONNOR, L. C.; WEST, D. W.; ALLEN, M. E.; WOLF, R. E.; WRIGHT, W. E. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for colorectal cancer in a populationbased cohort. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 7, p. 1293-1300, 2003.

BAGNARDI, V.; BLANGIARDO, M.; LA VECCHIA, C.; CORRAO, G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. **British Journal of Cancer**, v. 85, n. 11, p. 1700-1705, 2001.

BAILEY, T. C.; GATRELL, A. C. **Interactive spatial data analysis**. Longman Scientific & Technical, 1995.

BARCLAY, K. L.; GOH, P. J.; JACKSON, T. J. Socio-economic disadvantage and demographics as factors in stage of colorectal cancer presentation and survival. **ANZ Journal of Surgery**, v. 85, n. 3, p. 135-139, 2015.

BASSETT, J. K.; SEVERI, G.; ENGLISH, D. R.; BAGLIETTO, L.; KRISHNAN, K.; HOPPER, J. L.; GILES, G. G. Body size, weight change, and risk of colon cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 19, p. 2978-2986, 2010.

BESAG, J. Spatial Interaction and the Statistical Analysis of Lattice Systems. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B**, v. 36, n. 2, p. 192-236, 1974.

BESAG, J.; YORK, J.; MOLLII, A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. **Annals of the Institute of Statistical Mathematics.**, v. 43, n. 1, p. 1-20, 1991.

BIANCHINI, F.; KAAKS, R.; VAINIO, H. Overweight, obesity, and cancer risk. **The Lancet Oncology**, v. 3, n. 9, p. 565-574, 2002.

BINGHAM, S. A. High-meat diets and cancer risk. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 58, n. 2, p. 243-248, 1999.

BIVAND, R. S.; PEBESMA, E.; GÓMEZ-RUBIO, V. **Applied Spatial Data Analysis with R**. New York: Springer New York, 2013.

BIVAND, R.; LEWIN-KOH, N. **Maptools: tools for reading and handling spatial objects**. 2014. Disponível em: <<http://cran.r-project.org/package=maptools>>.

BOLEIJ, A.; van GELDER, M. M.; SWINKELS, D. W.; TJALSMA, H. Clinical importance of Streptococcus gallolyticus infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 9, p. 870-878, 2011.

BOOTS, B.; TIEFELSDORF, M. Global and local spatial autocorrelation in bounded regular tessellations. **Journal of Geographical Systems**, v. 2, n. 4, p. 319-348, 2000.

BOSCOE, F. P.; WARD, M. H.; REYNOLDS, P. Current practices in spatial analysis of cancer data: data characteristics and data sources for geographic studies of cancer. **International Journal of Health Geographics**, v. 3, n. 28, p. 1-14, 2004.

BOSETTI, C.; LEVI, F.; ROSATO, V.; BERTUCCIO, P.; LUCCHINI, F.; NEGRI, E.; LA VECCHIA, C. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 1, p. 180-91, 2011.

BOSETTI, C.; ROSATO, V.; GALLUS, S.; CUZICK, J.; LA VECCHIA, C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 6, p. 1403-1415, 2012.

BOYLE, P.; LANGMAN, J. S. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. **BMJ**, v. 321, n. 7264, p. 805–808, 2000.

BOYLE, T.; KEEGEL, T.; BULL, F.; HEYWORTH, J.; FRITSCHI, L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 20, p. 1548-1561, 2012.

BRENNER, H.; CHANG-CLAUDE, J.; SEILER, C. M.; RICKERT, A.; HOFFMEISTER, M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population based, case-control study. **Annals of Internal Medicine**, v. 154, n. 1, p. 22-30, 2011.

BRENNER, H.; KLOOR, M.; POX, C. P. Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 383, n. 9927, p. 1490-1502, 2014.

BROOKER, S.; UTZINGER J. Integrated disease mapping in a polyparasitic world. **Geospatial Health**, v. 1, n. 2, p. 141-146, 2007.

BURN, J.; MATHERS, J.; BISHOP, D. T. Genetics, inheritance and strategies for prevention in populations at high risk of colorectal cancer (CRC). **Recent Results in Cancer Research**, v. 191, p. 157-183, 2013.

BUTTERWORTH, A. S.; HIGGINS, J. P. T.; PHAROAH, P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. **European Journal of Cancer**, v. 42, n. 2, p. 216-27, 2006.

CENTER, M. M.; JEMAL, A.; SMITH, R. A.; WARD, E. Worldwide variations in colorectal cancer. **CA Cancer Journal for Clinicians**, v. 59, n. 6, p. 366-378, 2009.

CHAN, D. S. M.; LAU, R.; AUNE, D.; et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. **PloS One**, v. 6, n. 6, p. e20456, 2011.

CHO, E.; SMITH-WARNER, S. A.; RITZ, J.; van den BRANDT, P. A.; COLDITZ, G. A.; FOLSOM, A. R.; FREUDENHEIM, J. L.; GIOVANNUCCI, E.; GOLDBOHM, R. A.; GRAHAM, S.; HOLMBERG, L.; KIM, D. H.; MALILA, N.; MILLER, A. B.; PIETINEN, P.; ROHAN, T. E.; SELLERS, T. A.; SPEIZER, F. E.; WILLETT, W. C.; WOLK, A.; HUNTER, D. J. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. **Annals of Internal Medicine**, v. 140, n. 8, p. 603-613, 2004.

CLIFF, A. D., ORD, J. K. **Spatial processes: models and applications**. [S.l.]: Pion, 1981.

COLDITZ, G. A.; ATWOOD, K. A.; EMMONS, K.; MONSON, R. R.; WILLETT, W. C.; TRICHOPOULOS, D.; HUNTER, D. J. Harvard report on cancer prevention volume 4: Harvard Cancer Risk Index. Risk Index Working Group, Harvard Center for Cancer Prevention. **Cancer Causes & Control**, v. 11, n. 6, p. 477-488, 2000.

CORRAO, G.; BAGNARDI, V.; ZAMBON, A.; ARICO, S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. **Addiction**, v. 94, n. 10, p. 1551-1573, 1999.

CRESS, R. D.; MORRIS, C.; ELLISON, G. L.; GOODMAN, M. T. Secular changes in colorectal cancer incidence by subsite, stage at diagnosis, and race/ethnicity, 1992–2001. **Cancer**, v. 107, suppl. 5, p. 1142-1152, 2006.

CRESSIE, N. A. C.; CASSIE, N. A. **Statistics for spatial data**. New York: Wiley, 1993.

CROSS, A. J.; SINHA, R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 44, n. 1, p. 44-55, 2004.

DeCHELLO, L. M.; SHEEHAN, T. J. Spatial analysis of colorectal cancer incidence and proportion of late-stage in Massachusetts residents: 1995-1998. **International Journal of Health Geographics**, v. 6, n. 20, p. 1-10, 2007.

DIK, V. K.; AARTS, M. J.; VAN GREVENSTEIN, W. M. U.; KOOPMAN, M.; VAN OIJEN, M. G. H.; LEMMENS, V. E.; SIERSEMA, P. D. Association between socioeconomic status, surgical treatment and mortality in patients with colorectal cancer. **British Journal of Surgery**, v. 101, n. 9, p. 1173-1182, 2014.

DINIZ-FILHO, J. A. F.; BINI, L. M.; HAWKINS, B. A. Spatial autocorrelation and red herrings in geographical ecology. **Global Ecology and Biogeography**, v. 12, n. 1, p. 53-64, 2003.

DOLL, R.; PAYNE, P. M.; WATERHOUSE, J. A. H. **Cancer incidence in five countries**. Berlin: Springer-Verlag, 1966.

DORMANN, C. F.; MCPHERSON, J. M.; B. ARAÚJO, M.; BIVAND, R.; BOLLIGER, J.; CARL, G.; DAVIES, R. G.; HIRZEL, A.; JETZ, W.; KISSLING, W. D.; KÜHN, I.; OHLEMÜLLER, R.; PERES-NETO, P. R.; REINEKING, B.; SCHRÖDER, B.; SCHURR, F. M.; WILSON, R. Methods to account for spatial autocorrelation in the analysis of species distributional data: a review. **Ecography**, v. 30, n. 5, p. 609-628, 2007.

DOUBENI, C. A.; LAIYEMO, A. O.; MAJOR, J. M.; SCHOOTMAN, M.; LIAN, M.; PARK, Y.; GRAUBARD, B. I.; HOLLENBECK, A. R.; SINHA, R. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of over one-half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. **Cancer**, v. 118, n. 14, p. 3636-3644, 2012a.

DOUBENI, C. A.; MAJOR, J. M.; LAIYEMO, A. O.; SCHOOTMAN, M.; ZAUBER, A. G.; HOLLENBECK, A. R.; SINHA, R.; ALLISON, J. Contribution of behavioral

risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 18, p. 1353-1362, 2012b.

DUKER, A. A.; STEIN, A.; HALE, M. A statistical model for spatial patterns of Buruli ulcer in the Amansie West district, Ghana. **International Journal of Applied Earth Observation and Geoinformation**, v. 8, n. 2, p. 126-136, 2006.

EARNEST, A.; MORGAN, G.; MENGERSEN, K.; RYAN, L.; SUMMERHAYES, R.; BEARD, J. Evaluating the effect of neighbourhood weight matrices on smoothing properties of Conditional Autoregressive (CAR) models. **International Journal of Health Geographics**, v. 12, p. 1-12, 2007.

ELMUNZER, B. J.; HAYWARD, R. A.; SCHOENFELD, P. S.; SAINI, S. D.; DESHPANDE, A.; WALJEE, A. K. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **PLoS Medicine**, v. 9, p. e1001352, 2012.

FEDIRKO, V.; TRAMACERE, I.; BAGNARDI, V.; ROTA, M.; SCOTTI, L.; ISLAMI, F.; NEGRI, E.; STRAIF, K.; ROMIEU, I.; LA VECCHIA, C.; BOFFETTA, P.; JENAB, M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 9, p. 1958-1972, 2011.

FELDSTEIN, L. R.; BROWNSTEIN, J. S.; BRADY, O. J.; HAY, S. I.; JOHANSSON, M. A. Dengue on islands: a Bayesian approach to understanding the global ecology of dengue viruses. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 109, p. 303-312, 2015.

FERLAY, J.; SHIN, H.; BRAY, F.; FORMAN, D.; MATHERS, C.; PARKIN, D. **GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; ERVIK, M.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M. M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. **GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Social Inequalities and Cancer, 2013.

FISCHER, M. M.; WANG, J. **Spatial Data Analysis**. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2011.

FLOOD, A.; STRAYER, L.; SCHAIRER, C.; SCHATZKIN, A. Diabetes and risk of incident colorectal cancer in a prospective cohort of women. **Cancer Causes & Control**, v. 21, n. 8, p. 1277-1284, 2010.

FORTIN, M. J.; DALE, M. R. T. **Spatial Analysis: A Guide for Ecologists**. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.

FREDERIKSEN, B. L.; OSLER, M.; HARLING, H.; DANISH COLORECTAL CANCER GROUP; LADELUND, S.; JØRGENSEN, T. The impact of socioeconomic factors on 30-day mortality following elective colorectal cancer surgery: a nationwide study. **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 7, p. 1248-1256, 2009b.

FREDERIKSEN, B. L.; OSLER, M.; HARLING, H.; LADELUND, S.; JØRGENSEN T. Do patient characteristics, disease, or treatment explain social inequality in survival from colorectal cancer? **Social Science & Medicine**, v. 69, n. 7, p. 1107-1115, 2009a.

FUCHS, C. S.; GIOVANNUCCI, E. L.; COLDITZ, G. A.; HUNTER, D. J.; SPEIZER, F. E.; WILLETT, W. C. A Prospective Study of Family History and the Risk of Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 25, p. 1669-1674, 1994.

FUKUDA, Y.; UMEZAKI, M.; NAKAMURA, K.; TAKANO, T. Variations in societal characteristics of spatial disease clusters: Examples of colon, lung and breast cancer in Japan. **International Journal of Health Geographics**, v. 4, p. 16, 2005.

GATRELL, A. C.; BAILEY, T. C. Interactive spatial data analysis in medical geography. **Social Science & Medicine**, v. 42, n. 6, p. 843-855, 1996.

GEARY, R. C.. The Contiguity Ratio and Statistical Mapping. **The Incorporated Statistician**, v. 5, n. 3, p. 115-127 e 129-146, 1954.

GETIS, A.; ORD, J. K. The Analysis of Spatial Association by Use of Distance Statistics. **Geographical Analysis**, v. 24, n. 3, p. 189-206, 1992.

GIOVANNUCCI, E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 10, n. 7, p. 725-731, 2001.

HAGGAR, F. A.; BOUSHEY, R. P. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 22, n. 4, p. 191-197, 2009.

HAINING, R. P. **Spatial data analysis**. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.

HALF, E. E.; BRESALIER, R. S. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 20, n. 1, p. 32-42, 2004.

HALLE, M.; SCHOENBERG, M. H. Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 106, n. 44, p. 722-727, 2009.

HANSEN, R. D.; ALBIERI, V.; TJONNELAND, A.; OVERVAD, K.; ANDERSEN, K. K.; RAASCHOU-NIELSEN, O. Effects of smoking and antioxidant micronutrients on risk of colorectal cancer. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 4, p. 406-415.e3, 2013.

HAY, S. I.; SNOW R.; W. The malaria atlas project: developing global maps of malaria risk. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 12, p. e473, 2006.

HE, J.; STRAM, D. O.; KOLONEL, L. N.; HENDERSON, B. E.; LE MARCHAND L.; HAIMAN, C. A. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the multiethnic cohort. **British Journal of Cancer**, v. 103, n. 1, p.120-126, 2010.

HEGARTY, A. C.; CARSON, A. E.; COMBER, H. Geographical analysis of cancer incidence in Ireland: A comparison of two Bayesian spatial models. **Cancer Epidemiology**, v. 34, n. 4, p. 373-381, 2010.

HENRY, K. A; NIU, X.; BOSCOE, F. P. Geographic disparities in colorectal cancer survival. **International Journal of Health Geographics**, v. 8, p. 48, 2009.

HOWLADER, N.; NOONE, A. M.; KRAPCHO, M.; GARSHELL, J.; MILLER, D.; ALTEKRUSE, S. F.; KOSARY, C. L.; YU, M.; RUHL, J.; TATALOVICH, Z.; MARIOTTO, A.; LEWIS, D. R.; CHEN, H. S.; FEUER, E. J.; CRONIN, K. A. (Eds.). **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012**. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2014.

HUGHES, L. A.; SIMONS, C. C.; van DEN BRANDT, P. A.; GOLDBOHM, R. A.; van ENGELAND, M.; WEIJENBERG, M. P. Body size and colorectal cancer risk after 16.3 years of followup: an analysis from the Netherlands cohort study. **American Journal of Epidemiology**, v. 174, n10, p.1127-1139, 2011.

HUXLEY, R. R.; ANSARY-MOGHADDAM, A.; CLIFTON, P.; CZERNICHOW, S.; PARR, C. L.; WOODWARD, M. 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. 171-180, 2009.

IBFELT, E. H.; KJAER, S. K.; HØGDALL, C.; STEDING-JESSEN, M.; KJÆR, T. K.; OSLER, M.; JOHANSEN, C.; FREDERIKSEN, K.; DALTON, S. O. Socioeconomic position and survival after cervical cancer: influence of cancer stage, comorbidity and smoking among Danish women diagnosed between 2005 and 2010. **British Journal of Cancer**, v. 109, n. 9, p. 2489-2495, 2013.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

IONESCU, M. V.; CAREY, F.; TAIT, I. S.; STEELE, R. J. Socioeconomic status and stage at presentation of colorectal cancer. **The Lancet**; v. 352, n. 9138, p. 1439, 1998.

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E.; HAO, Y.; XU, J.; MURRAY, T.; THUN, M. J. Cancer Statistics, 2008. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v. 58, p. 71-96, 2008.

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E.; HAO, Y.; XU, J.; THUN, M. Cancer statistics, 2009. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v. 59, p. 225-249, 2009.

JESS, T.; GAMBORG, M.; MATZEN, P.; MUNKHOLM, P.; SØRENSEN, T. I. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. **American Journal of Gastroenterology**, v. 100, n. 12, p. 2724-2729, 2005.

JESS, T.; RUNGOE, C.; PEYRIN-BIROULET, L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 6, p. 639-645, 2012.

JIANG, Y.; BEN, Q.; SHEN, H.; LU, W.; ZHANG, Y.; ZHU, J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **European Journal of Epidemiology**, v. 26, n. 11, p. 863-876, 2011.

KARAGIANNIS-VOULES, D. A.; SCHOLTE, R. G. C.; GUIMARAES, L. H.; UTZINGER, J.; VOUNATSOU, P. Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 7, n. 5, p. e2213, 2013.

KATO, S. K.; VIEIRA, D. M.; FACHEL, J. M. G. Utilização da modelagem inteiramente bayesiana na detecção de padrões de variação de risco relativo de mortalidade infantil no Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 7, p. 1501-1510, 2009.

KISSLING, W. D.; CARL, G. Spatial autocorrelation and the selection of simultaneous autoregressive models. **Global Ecology and Biogeography**, v. 17, n. 1, p. 59-71, 2008.

KOO, J. H.; LEONG, R. W. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 25, n. 1, p. 33-42, 2010.

KOSTIC, A. D.; GEVERS, D.; PEDAMALLU, C. S.; MICHAUD, M.; DUKE, F.; EARL, A. M.; OJESINA, A. I.; JUNG, J.; BASS, A. J.; TABERNEIRO, J.; BASELGA, J.; LIU, C.; SHIVDASANI, R. A.; OGINO, S.; BIRREN, B. W.; HUTTENHOWER, C.; GARRETT, W. S.; MEYERSON, M. Genomic analysis identifies association of

*Fusobacterium* with colorectal carcinoma. **Genome Research**, v. 22, n. 2, p. 292-298, 2012.

KREWSKI, D.; JERRETT, M.; BURNETT, R. T.; MA, R.; HUGHES, E.; SHI, Y.; TURNER, M. C.; ARDEN POPE III, C.; THURSTON, G.; CALLE, E. E.; THUN, M. J. Extended Follow-Up and Spatial Analysis of the American Cancer Society Study Linking Particulate Air Pollution and Mortality. **Health Effects Institute Research Report**, v. 140, p. 1-154, 2009.

LAURENTI, R.; JORGE, M. H. P. D. M.; LEBRÃO, M. L.; GOTLIEB, S. L. D. **Estatísticas de saúde**. 2 ed. São Paulo: EPU, 1987.

LAWSON, A. B. **Statistical Methods in Spatial Epidemiology**. [S.l]: John Wiley & Sons, 2006.

LAWSON, A.; BIGGERI, A.; BÖHNING, D.; LESAFFRE, E.; VIEL, J. F.; BERTOLLINI, R. (Eds.). **Disease mapping and risk assessment for public health**. **Disease mapping and risk assessment for public health**. [S.l]: John Wiley & Sons, 1999.

LEE, D. CARBayes: An R Package for Bayesian Spatial Modeling with Conditional Autoregressive Priors. **Journal of Statistical Software**, v. 55, n. 13, p. 1-59, 2013.

LEGENBRE, L.; LEGENBRE, P. **Écologie numérique, 2ième éd. Tome 2: La structure des données écologiques**. Masson: Paris et les Presses de l'Université du Québec, 1984.

LEGENBRE, P. Spatial Autocorrelation: Trouble or New Paradigm? **Ecology**, v. 74, n. 6, p. 1659-1673, 1993.

LEGENDRE, P.; DALE, M. R. T.; FORTIN, M. J.; GUREVITCH, J.; HOHN, M.; MYERS, D. The consequences of spatial structure for the design and analysis of ecological field surveys. **Ecography**, v. 25, n. 5, p. 601-615, 2002.

LEMMENS, V. E.; van HALTEREN, A. H.; JANSSEN-HEIJNEN, M. L.; VREUGDENHIL, G.; REPELAER van DRIEL, O. J.; COEBERGH, J. W. Adjuvant treatment for elderly patients with stage III colon cancer in the southern Netherlands is affected by socioeconomic status, gender, and comorbidity. **Annals of Oncology**, v. 16, n. 5, p. 767-772, 2005.

LENNON, J. J. Red-shifts and red herrings in geographical ecology. **Ecography**, v. 23, n. 1, p. 101-113, 2000.

LEROUX, B. G.; LEI, X.; BRESLOW, N. Estimation of Disease Rates in Small Areas: A new Mixed Model for Spatial Dependence. In: HALLORAN, M. E.; BERRY, D. (Eds.). **Statistical Models in Epidemiology, the Environment, and Clinical Trials**. New York: Springer, 1999. p. 135-178.

LEVI, Z.; KARK, J. D.; BARCHANA, M.; LIPSHITZ, I.; ZAVDI, O.; TZUR, D.; DERAZNE, E.; FURMAN, M.; NIV, Y.; GORDON, B.; AFEK, A.; SHAMISS, A. Measured body mass index in adolescence and the incidence of colorectal cancer in a cohort of 1.1 million males. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 20, n. 12, p. 2524-2531, 2011.

LEVI, Z.; KARK, J. D.; SHAMISS, A.; DERAZNE, E.; TZUR, D.; KEINAN-BOKER, L.; LIPSHITZ, I.; NIV, Y.; FURMAN, M.; AFEK, A. Body mass index and socioeconomic status measured in adolescence, country of origin, and the incidence of gastroesophageal adenocarcinoma in a cohort of 1 million men. **Cancer**, v.119, n. 23, p. 4086-4093, 2013.

LIAN, M.; SCHOOTMAN, M.; DOUBENI, C. A.; PARK, Y.; MAJOR, J. M.; STONE, R. A.; LAIYEMO, A. O.; HOLLENBECK, A. R.; GRAUBARD, B. I.; SCHATZKIN, A. Geographic variation in colorectal cancer survival and the role of small-area socioeconomic deprivation: a multilevel survival analysis of the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. **American Journal of Epidemiology**, v. 174, n. 7, p. 828-838, 2011.

LIANG, P. S.; CHEN, T. Y.; GIOVANNUCCI, E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cancer**, v. 124, n. 10, p. 2406-15, 2009a.

LIANG, S.; CARLIN, B. P.; GELFAND, A. E. Analysis of Minnesota colon and rectum cancer point patterns with spatial and nonspatial covariate information, Supplement. **The Annals of Applied Statistics**, v. 3, n. 3, p. 943-962, 2009b.

LICHSTEIN, J. W.; SIMONS, T. R.; SHRINER, S. A.; FRANZREB, K. E. SPATIAL AUTOCORRELATION AND AUTOREGRESSIVE MODELS IN ECOLOGY. **Ecological Monographs**, v. 72, n. 3, p. 445-463, 2002.

LIN, K. J.; CHEUNG, W. Y.; LAI, J. Y.; GIOVANNUCCI, E. L. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, v. 130, n. 2, p. 419-430, 2012.

LOCHHEAD, P.; CHAN, A. T. Statins and colorectal cancer. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 2, p. 109-118, 2013.

LYNCH, H. T.; de la CHAPELLE, A. Hereditary colorectal cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 10, p. 919-932, 2003.

MA, Y.; YANG, Y.; WANG, F.; ZHANG, P.; SHI, C.; ZOU, Y.; QIN, H. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. **PloS One**, v. 8, n. 1, p. e53916, 2013.

MA, Y.; ZHANG, P.; WANG, F.; YANG, J.; LIU, Z.; QIN, H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 28, p. 3775-3782, 2011.

MALAYSIAN ONCOLOGICAL SOCIETY. **Colorectal cancer**. Kuala Lumpur: Malaysian Oncol. Society, 2006. Disponível em: <http://www.malaysiaoncology.org>.

MALCZEWSKI, J. Exploring spatial autocorrelation of life expectancy in Poland with global and local statistics. **GeoJournal**, v. 75, n. 1, p. 79-92, 2010.

MANDELBLATT, J.; ANDREWS, H.; KAO, R.; WALLACE, R.; KERNER, J. The late-stage diagnosis of colorectal cancer: demographic and socioeconomic factors. **American Journal of Public Health**, v. 86, n. 12, p. 1794-1797, 1996.

MANSER, C. N.; BAUERFEIND, P. Impact of socioeconomic status on incidence, mortality, and survival of colorectal cancer patients: a systematic review. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 80, n. 1, p. 42-60.e9, 2014.

MARTÍN SÁNCHEZ, V.; MUINELO VOCES, M. I.; JORQUERA PLAZA, F.; MOLINA DE LA TORRE, A. J.; DE ABAJO OLEA, S.; TAMAMES GÓMEZ, S.; LÓPEZ-ABENTE, G. Municipal distribution and trends in the incidence of colorectal cancer in the health area of Leon (1994-2008). **Gastroenterología y Hepatología**, v. 35, n. 5, p. 299-308, 2012.

MEDRONHO, R. A.; BLOCH, K. V.; LUIZ, R. R.; WERNECK, G. L. **Epidemiologia**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

MENVIELLE, G.; REY, G.; JOUGLA, E.; LUCE, D. Diverging trends in educational inequalities in cancer mortality between men and women in the 2000s in France. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 823, 2013.

MHM. MINISTRY OF HEALTH MALAYSIA. **Malaysia Cancer Statistics: Data and figure 2006**. Kuala Lumpur: Ministry of Health Malaysia, 2006.

MIZOUE, T.; TANAKA, K.; TSUJI, I.; WAKAI, K.; NAGATA, C.; OTANI, T.; INOUE, M.; TSUGANE, S. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 9, p. 582-597, 2006.

MŁODAK, A. Neighbourhood of spatial areas in the physical and socio-economical context. **Statistics and Computing**, v. 28, p. 2379-2414, 2013.

MOHEBBI, M.; MAHMOODI, M.; WOLFE, R.; NOURIJELYANI, K.; MOHAMMAD, K.; ZERAATI, H.; FOTOUHI, A. Geographical spread of gastrointestinal tract cancer incidence in the Caspian Sea region of Iran: spatial analysis of cancer registry data. **BMC Cancer**, v. 8, n. 137, p. 1-12, 2008.

MORAN, P. A. P. Notes on Continuous Stochastic Phenomena. **Biometrika**, v. 37, n. 1/2, p. 17-23, 1950.

MORRISON, D. S.; BATTY, G. D.; KIVIMAKI, M.; DAVEY, S. G.; MARMOT, M.; SHIPLEY, M. Risk factors for colonic and rectal cancer mortality: Evidence from 40 years follow-up in the Whitehall I study. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 65, n. 11, p. 1053-1058, 2011.

MOSKAL, A.; NORAT, T.; FERRARI, P.; RIBOLI, E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. **International Journal of Cancer**, v. 120, n. 3, 664-671, 2007.

MURPHY, G.; DEVESA, S. S.; CROSS, A. J.; INSKIP, P. D.; McGLYNN, K. A.; COOK, M. B. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. **International Journal of Cancer**, v. 128, n. 7, 1668-1675, 2011.

NOR, A. M.; KINYOKI, D. K.; MUNDIA, C. W.; KABARIA, C. W.; MUTUA, J. W.; ALEGANA, V. A.; FALL, I. S.; SNOW, R. W. The changing risk of *Plasmodium falciparum* malaria infection in Africa: 2000–10: a spatial and temporal analysis of transmission intensity. **The Lancet**, v. 383, n. 9930, p. 1739-1747, 2014.

NORAT, T.; RIBOLI, E. Meat consumption and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence. **Nutrition Reviews**, v. 59, n. 2, p. 37-47, 2001.

OLLBERDING, N. J.; NOMURA, A. M.; WILKENS, L. R.; HENDERSON, B. E.; KOLONEL, L. N. Racial/ethnic differences in colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 8, p. 1899-906, 2011.

ORD, J. K.; GETIS, A. Local Spatial Autocorrelation Statistics: Distributional Issues and an Application. **Geographical Analysis**, v. 27, n. 4, p. 286-306, 1995.

PARISE, C. A.; CAGGIANO, V. Disparities in race/ethnicity and socioeconomic status: risk of mortality of breast cancer patients in the California Cancer Registry, 2000-2010. **BMC Cancer**, v. 13, n. 1, p. 449, 2013.

PARK, J. Y.; MITROU, P. N.; KEOGH, R. H.; LUBEN, R. N.; WAREHAM, N. J.; KHAW, K. T. Selfreported and measured anthropometric data and risk of colorectal cancer in the EPIC-Norfolk study. **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 1, p. 107-118, 2011.

PAYNE, S. Not an equal opportunity disease-a sex and gender-based review of colorectal cancer in men and women: Part I Review Article. **The Journal of Men's Health & Gender**, v. 4, n. 3, p. 251-256, 2007.

PEPPONE, L. J.; HYLAND, A.; MOYSICH, K. B.; REID, M. E.; PIAZZA, K. M.; PURNELL, J. Q.; MUSTIAN, K. M.; MORROW, G. R. Morrow Examining the association between cigarette smoking and colorectal cancer using historical case-control data. **Cancer Epidemiology**, v. 33, n. 3-4, p. 182-188, 2009.

PETERSON, A. T.; SÁNCHEZ-CORDERO, V.; BEARD, C. B.; RAMSEY, J. M. Ecologic niche modeling and potential reservoirs for Chagas disease, Mexico. **Emerging Infectious Disease**, v. 8, n. 7, p. 662-667, 2002.

PISCHON, T.; LAHMANN, P. H.; BOEING, H.; FRIEDENREICH, C.; NORAT, T. et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 13, p. 920-931, 2006.

PLESKO, I.; SEVERI, G.; BOYLE, P.; ONDRUSOVA, M.; TOMASEK, L.; KUBIK, A. Dominant position of colorectal cancer in Slovakia: The old-new problem for cancer control. **Neoplasma**, v.55, n.1, p.10-15, 2008.

POLEDNAK, A. P. Poverty, comorbidity, and survival of colorectal cancer patients diagnosed in Connecticut. **Journal of Health Care for the Poor and Underserved**, v.12, n. 3, p. 302-310, 2001.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria, 2014. Disponível em: <<http://www.r-project.org/>>. .

RCBP-SP. **Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo**. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Coordenação de Epidemiologia e Informação. Prefeitura de São Paulo, 1997-2009.

REN, C.; SUN, D. Objective Bayesian analysis for autoregressive models with nugget effects. **Journal of Multivariate Analysis**, v. 124, p. 260-280, 2014.

RENEHAN, A. G.; TYSON, M.; EGGER, M.; HELLER, R. F.; ZWAHLEN, M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **The Lancet**, v. 371, n. 9612, p. 569-578, 2008.

REZAEIAN, M.; DUNN, G.; ST LEGER, S.; APPLEBY, L. Geographical epidemiology, spatial analysis and geographical information systems: a multidisciplinary glossary. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 61, n. 2, p. 98-102, 2007.

RICHARDSON, S. **Statistical methods for geographical correlation studies. Geographical and environmental epidemiology: methods for small area studies.** Oxford: Oxford University Press, 1996, 382 p.

ROHANI-RASAF, M.; ABDOLLAHI, M.; JAZAYERI, S.; KALANTARI, N.; ASADI-LARI, M. Correlation of cancer incidence with diet, smoking and socio-economic position across 22 districts of Tehran in 2008. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 14, n. 3, p. 1669-1676, 2013.

ROSENBERG, M. S.; SOKAL, R. R.; ODEN, N. L.; DiGIOVANNI, D. Spatial autocorrelation of cancer in Western Europe. **European Journal of Epidemiology**, v. 15, n. 1, p. 15-22, 1999.

SCHRAG, D.; CRAMER, L. D.; BACH, P. B.; BEGG, C. B. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 93, n. 11, p. 850-857, 2001.

SCHRIJVERS, C. T.; MACKENBACH, J. P.; LUTZ, J. M.; QUINN, M. J.; COLEMAN, M. P. Deprivation, stage at diagnosis and cancer survival. **International Journal of Cancer**, v. 63, n. 3, p. 324-329, 1995.

SEER. National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and Results. **Cancer Statistics Factsheets: Colon and Rectum Cancer**. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>>.

SEGI, M. **Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57)**. Senday: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 1960.

SHAH, S. A.; NEOH, H. M.; RAHIM, S. S.; AZHAR, Z. I.; HASSAN, M. R.; SAFIAN, N.; JAMAL, R.. Spatial Analysis of Colorectal Cancer Cases in Kuala Lumpur. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 3, p. 1149-1154, 2014.

SIEGEL, R.; MA, J.; ZOU, Z.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2014. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 64, n. 1, p. 9-29, 2014.

SKABA, D. A. **Metodologias de geocodificação dos dados da saúde**. 2009. 155 f. Tese (Doutorado em Ciências [Saúde Pública]) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.

SOJA, E. W. The socio-spatial dialectic. **Annals of the Association of American Geographers**, v. 70, n. 2, p. 207-225, 1980.

SOKAL, R. R.; ODEN, N. L. Spatial autocorrelation in biology. I. Methodology. **Biological Journal of the Linnean Society**, v. 10, p. 199-228, 1978.

SONG, J. J.; OLIVEIRA, V. Bayesian model selection in spatial lattice models. **Statistical Methodology**, v. 9, n. 1-2, p. 228-238, 2012.

SONNENBERG, A.; GENTA, R. M. *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms. **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 2, p. 208-215, 2013.

SPOSATI, A. **Mapa da Exclusão/Inclusão Social da cidade de São Paulo**. São Paulo: PUC/SP-POLIS-INPE, 2003.

SRIDHARAN, S.; TUNSTALL, H.; LAWDER, R.; MITCHELL, R. An exploratory spatial data analysis approach to understanding the relationship between deprivation and mortality in Scotland. **Social Science & Medicine**, v. 65, n. 9, p. 1942-1952, 2007.

STERN, H.; CRESSIE, N. Inference for Extremes in Disease Mapping. In: LAWSON, A.; BIGGERI, A.; BÖHNING, D.; LESAFFRE, E.; VIEL, J. F.; BERTOLLINI, R. (Ed.). **Disease Mapping and Risk Assessment for Public Health**. John Wiley & Sons, 1999, p. 63-84.

STOCK, C.; PULTE, D.; HAUG, U.; BRENNER, H. Subsite-specific colorectal cancer risk in the colorectal endoscopy era. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 75, n. 3, p. 621-630. 2012.

STOJANOVA, D.; CECI, M.; APPICE, A.; MALERBA, D.; DŽEROSKI, S. Global and local spatial autocorrelation in predictive clustering trees. In: **14th International Conference on Discovery Science**, Espoo, Finland: Springer, 2011, p. 307-322.

STORLI, K. E.; SØNDENAA, K.; BUKHOLM, I. R.; NESVIK, I.; BRU, T.; FURNES, B.; HJELMELAND, B.; IVERSEN, K. B.; EIDE, G. E. Overall survival after resection for colon cancer in a national cohort study was adversely affected by TNM stage, lymph node ratio, gender, and old age. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 26, n. 10, p. 1299-1307, 2011.

SUNG, J. J. Y.; LAU, J. Y. W.; GOH, K. L.; LEUNG, W. K. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. **The Lancet Oncology**, v. 6, n. 11, p. 871-876, 2005.

TAYLOR, D. P.; BURT, R. W.; WILLIAMS, M. S.; HAUG, P. J.; CANNON-ALBRIGHT, L. A. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. **Gastroenterology**, v. 138, n. 3, p. 877-885, 2010.

TEIXEIRA, T. R. A.; CRUZ, O. G. Spatial modeling of dengue and socioenvironmental indicators in the city of Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 3, p. 591-602, 2011.

TERRY, P.; GIOVANNUCCI, E.; MICHELS, K. B.; BERGKVIST, L.; HANSEN, H.; HOLMBERG, L.; WOLK, A. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 93, n. 7, p. 525-533, 2001.

THEODORATOU, E.; MONTAZERI, Z.; HAWKEN, S.; ALLUM, G. C.; GONG, J.; TAIT, V.; KIRAC, I.; TAZARI, M.; FARRINGTON, S. M.; DEMARSH, A.; ZGAGA, L.; LANDRY, D.; BENSON, H. E.; READ, S. H.; RUDAN, I.; TENESA, A.; DUNLOP, M. G.; CAMPBELL, H.; LITTLE, J. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in colorectal cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 19, p. 1433-1457, 2012.

TIMANDER, L. M.; McLAFFERTY, S. Breast cancer in West Islip, NY: A spatial clustering analysis with covariates. **Social Science & Medicine**, v. 46, n. 12, p. 1623-1635, 1998.

TOBLER, W. R. A computer movie simulating urban growth in the Detroit region. **Economic Geography**, v. 46, p. 234-240, 1970.

ULLMAN, T. A.; ITZKOWITZ, S. H. Intestinal inflammation and cancer. **Gastroenterology**, v. 140, n. 6, p. 1807-1816, 2011.

VAN GESTEL, Y. R.; LEMMENS, V. E.; DE HINGH, I. H.; STEEVENS, J.; RUTTEN, H. J.; NIEUWENHUIJZEN, G. A.; van DAM, R. M.; SIERSEMA, P. D.

Influence of comorbidity and age on 1-, 2-, and 3-month postoperative mortality rates in gastrointestinal cancer patients. **Annals of Surgical Oncology**, v. 20, n. 2, p. 371-380, 2013.

WAN, N.; ZHAN, F. B.; LU, Y.; TIEFENBACHER, J. P. Access to healthcare and disparities in colorectal cancer survival in Texas. **Health & Place**, v. 18, n. 2, p. 321-329, 2012.

WANG Y, JACOBS EJ, PATEL AV, RODRIGUEZ C, McCULLOUGH ML, THUN, M. J.; CALLE, E. E. A prospective study of waist circumference and body mass index in relation to colorectal cancer incidence. **Cancer Causes & Control**, v. 19, n. 7, p. 783-792, 2008.

WCRF/AICR. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. **Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective**. Washington, DC: AICR, 2007.

WEIDERPASS, E.; PUKKALA, E. Time trends in socioeconomic differences in incidence rates of cancers of gastro-intestinal tract in Finland. **BMC Gastroenterology**, v. 6, n. 1, p. 41, 2006.

WEITZ, J.; KOCH, M.; DEBUS, J.; HÖHLER, T.; GALLE, P. R.; BÜCHLER, M. W. Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 365, n. 9454, p. 153-165, 2005.

WHITTLE, P. On Stationary Processes in the Plane. **Biometrika**, v. 41, n. 3, p. 434-449, 1954.

WHYNES, D. K.; FREW, E. J.; MANGHAN, C. M.; SCHOLEFIELD, J. H.; HARDCASTLE, J. D. Colorectal cancer, screening and survival: the influence of socio-economic deprivation. **Public Health**; v. 117, n. 6, p. 389-395, 2003.

WINZER, B. M.; WHITEMAN, D. C.; REEVES, M. M.; PARATZ, J. D. Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. **Cancer Causes & Control**, v. 22, n. 6, p. 811-826, 2011.

WRIGLEY, H.; RODERICK, P.; GEORGE, S.; SMITH, J.; MULLEE, M.; GODDARD, J. Inequalities in survival from colorectal cancer: a comparison of the impact of deprivation, treatment, and host factors on observed and cause specific survival. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 57, n. 4, p. 301-309, 2003.

WU, S.; FENG, B.; LI, K.; ZHU, X.; LIANG, S.; LIU, X.; HAN, S.; WANG, B.; WU, K.; MIAO, D.; LIANG, J.; FAN, D. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Medicine**, v. 125, n. 6, p. 551-559, 2012.